T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM) TANILI GEBELERDE PLAZMA KİSSPEPTİN PROTEİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Bengisu Özok

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM) TANILI GEBELERDE PLAZMA KİSSPEPTİN PROTEİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Bengisu Özok

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane

İSTANBUL – 2023

1. TEŞEKKÜR

Hastanemizin açıldığı ilk günden beri her zaman yanımızda olan, hem klinik hem cerrahi hem de yönetici olarak bilgi birikimi ve engin tecrübesi ile sadece hoca değil aynı zamanda bize abilik yapan, kliniğin düzenini açıldığı ilk günden itibaren sağlayan, ne zaman bir sıkıntı ile karşılaşsak koşa koşa yanına gittiğimiz Eğitim Sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim Polat'a,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tez sürecinde her zaman yanımda olan ve bana yol gösteren kıymetli tez hocam Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE'ye,

Vizyonu, adaleti ve hekimlik nosyonu ile örnek aldığım sayın başhekimimiz Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL'a,

Tüm asistanlara birebir eğitim veren, konu anlatan, sayesinde hem poliklinik yönetmeyi hem de bilimselliğin önemini kavradığım sayın hocam Doç. Dr. Burak YÜCEL'e

Asistan eğitimi için sonsuz fedakarlıklarda bulunan ve cerrahisini hayranlıkla izlediğim Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e,

Her zaman hastanın iyiliğini düşünen, enerjisi ile jinekoloji onkoloji bölümünün hem servis hem poliklinik hem ameliyathanesini yöneten abimiz sayın hocamız Prof. Dr. İsmet ALKIŞ'a, perinatolojide hem obstetrik ultrason, hem hasta yönetimi hakkında sayesinde çok değerli bilgiler öğrendiğim Doç. Dr. Hakan ERENEL'e, bilgi ve tecrübesinden çokça faydalandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sakinliği ile örnek aldığım sayın hocam Doç. Dr. Barış KAYA'ya, her konuda sonsuz güvendiğim bilimin ışığından şaşmayan çok sevdiğim ablam Doç. Dr. Sema SÜZEN ÇAYPINAR'a, duruşu ve asaleti ile kendisinden çok şey öğrendiğim her zaman destekçimiz olan Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ'ye, hastanedeki en büyük

şanslarımdan biri olarak değerlendirdiğim yaptığı jineko-onkoloji ameliyatlarına girip çokça tecrübe edindiğim sayın hocam Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL'e,

Gün içinde ve gece boyu birlikte çalıştığımız ellerinden çok şey öğrendiğim kıymetli uzman abla ve abilerime, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sekreter hanımlarımıza,

Hayattaki en büyük şansım, destekçilerim, hekimlikten daha da önemlisi vicdanlı bir birey olmamı sağlayan canım ailem Dr. Ayşegül ÖZOK, Dr. Kenan ÖZOK, Dr. İsmail Ege ÖZOK'a

Yıllardır tecrübeleri ve samimiyeti ile hem hekimlik sanatı hem beşeri ilişkiler sanatını bana öğreten canım ablam Dr. Hacer YETER'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Bengisu ÖZOK

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR i
2. İÇİNDEKİLER iii
3. KISALTMALAR LİSTESİ v
4. TABLO LİSTESİ vii
5. ŞEKİL LİSTESİ viii
6. ÖZET ix
7. ABSTRACT xi
8. GİRİŞ VE AMAÇ 1
9. GENEL BİLGİLER 3

9.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLITUS 3

9.1.1. Tanım 3
9.1.2. Prevalans 4
9.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Patofizyolojisi 5
9.1.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) 8
9.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarama ve Tanı 8
9.1.6. GDM Risk Faktörleri 9
9.1.7. GDM Risk Değerlendirmesi 10
9.1.8. Aşikar Diyabet 11
9.1.9. Gestasyonel Diyabet Taraması 11
9.1.10. GDM Tanısında Tek ve İki Basamaklı Yaklaşımlar 12
9.1.11. GDM Tanılı Bir Gebede Kan Glikozu Düzeyi Takibi Nasıl İzlenmelidir? 15
9.1.12. GDM TEDAVİSİ 16

9.1.12.1 Diyet ve Egzersiz 16
9.1.12.2 GDM'de Farmakolojik Tedavi 16

9.1.13. Gebelik Takibinde HbA1c'nin Önemi……..…19
9.1.14 Gebelik Takibi……19
9.1.15 Maternal Komplikasyonlar……20
9.1.15.1 GDM'li Gebede Akut Komplikasyonlar……...20
9.1.15.2 GDM'li Gebede Kronik Komplikasyonlar ……...……...22
9.1.16 GDM'nin Fetal Komplikasyonları……...23
9.1.17 GDM'nin Obstetrik Komplikasyonları……25
9.1.18 Yenidoğanda Görülen Komplikasyonlar……..26
9.1.19 Doğum Zamanının Belirlenmesi……..27
9.1.20. Aktif Doğum Eyleminde GDM'li Gebe Takibi……...28
9.1.21 Doğum Sonrası Takip……...28

9.2. Kisspeptinler..... 29

9.2.1. Gebelikte Kisspeptin Sentezi 33
10. GEREÇ VE YÖNTEM 36

10.1 Verilerin İstatistiki Analizi……..38
11. BULGULAR..... 39

12. TARTIŞMA 47

13. SONUÇ…… 52
14. KAYNAKLAR…… 53

3. KISALTMALAR LİSTESİ

DM: Diyabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

PGDM: Pregesitasyonel Diyabetes Mellitus

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

BMİ: Vücut Kitle İndeksi

HPL: Human plasental laktojen

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

GPR54: G protein kaplı reseptör 54

LGA: Large For Gestational Age

SGA: Smal for gestational age

IUGR: Intrauterin Gelişme Geriliği

AFİ: Amniotik Sıvı İndeksi

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

C/S: Sezaryen

NSD: Normal Spontan Doğum

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

HAPO: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

NST: Non-Stress Test

HT: Hipertansiyon

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

SSS: Santral Sinir Sistemi

KISS1R : Kisspeptin reseptörü

4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: GDM Risk Değerlendirmesi

Tablo 2: TEMD, IADPSG ve ADA ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile)

Tablo 3: ACOG Kriterlerine Göre 50 gr. OGTT Tarama

Tablo 4: 100 gr OGTT'ye Göre GDM Tanı Kriterleri

Tablo 5: Sıklıkla Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profilleri.

Tablo 6: GDM'de Görülebilecek Fetomaternal Kısa ve Uzun Dönem Riskler Tablosu

Tablo 7: Diyabetik Anne Bebeklerinde Görülen Bazı Konjenital Anomaliler

……

Bulgular Tablo 1: Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Bulgular Tablo 2: Kontrol ve GDM Grubunun Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Bulgular Tablo 3: GDM ve Kontrol Grubunun Obstetrik Komplikasyon Dağılımı

Bulgular Tablo 4: GDM ve Kontrol Grubunun Doğum Şekli ve Sezaryen Nedenlerinin Dağılımı

Bulgular Tablo 5: GDM ve Kontrol Grubu Bebeklerinin Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Bulgular Tablo 6: GDM Grubunun Tedavi Protokolüne Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Bulgular Tablo 7: Kontrol ve GDM Gruplarında Kisspeptin Düzeyi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Bulgular Tablo 8: Kontrol Grubu, GDM Diyet ve GDM İnsülin Gruplarının Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Bulgular Tablo 9: Preeklempsi ve GHT Gelişmeyen Kontrol G. Ve Preeklempsi ve GHT Gelişmeyen GDM'li Gebelerde Kisspeptin ve HbA1c Düzeylerinin Dağılımı

5. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalansı

ŞEKİL 2: GDM Taramasına Yaklaşım

ŞEKİL 3: KISS1 Geni Tarafından Kodlanan Ana Peptitler

6. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; doğuma gelen, tek basamaklı tanı kriterlerine göre 24-28. haftalarında OGTT yapılarak gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış term gebelerin maternal plazma kisspeptin protein düzeylerinin, fetomaternal komplikasyonlar, Hba1c seviyesi arasındaki ilişki ve doğan bebeklerin prognozuna etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka kontrol çalışması olarak 29/08/2023-09/11/2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde takip edilen, 18-45 yaş arası, tek basamaklı OGTT tanı kriterlerine göre 24-28. gebelik haftalarında Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı alan 42 term gebe hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 45 term gebe hasta çalışmaya alındı. Hastaların kan örnekleri 35 hafta ve üzerindeyken, doğum için hastaneye başvurduklarında, doğumdan önce alındı. Olgulara ait demografik verileri kaydedildi. Obstetrik ultrasonografileri yapıldı. Hba1c değerleri kaydedildi. Doğum şekli, sezaryen endikasyonları, doğan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Kan numuneleri -80 derecede biyokimya kliniğinde saklandı. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında biyokimya laboratuarında Kisspeptin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta verileri (SPSS) for Macos 29.0 paket programı ile analiz edildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Diyabetik gebelerin yaş ve HbA1c seviyesi normal gebelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Grupların kisspeptin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer tüm demografik ve klinik bulgular, obstetrik komplikasyonlar, doğum şekli ve sezaryen nedenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Diyabetik gebelerin bebeklerinin amniyotik sıvı ölçümünde oligohidramnios ve polihidramnios oranları, sağlıklı gebelerin bebeklerinden daha yüksek oranda görülürken, APGAR-1 skorunun daha düşük olduğu görülmüştür. Bebeklere ilişkin diğer demografik ve klinik bulgular arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Alt grup olarak GDM'li grubu diyet ve insülin tedavisi alanların

arasında diyabetik gebe grupları arasında yaş dışındaki tüm demografik ve klinik bulgularda, kisspeptin değerleri, doğan bebeklerin verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. Tüm gebelerde kisspeptin düzeyi ile BMI farkı ve diyabetik gebelerde ise kisspeptin düzeyi ile BMI farkı arasında doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: GDM'li grubun kisspeptin seviyesi sayısal olarak kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Alt grupta ise insülin ile tedavi olan grubun diyetle regüle olan GDM'li gruba göre kisspeptin düzeyi yüksek saptanmıştır. GDM'nin feto-maternal etkilerini, kisspeptin proteini ile net bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrolsüz GDM'li gebelerde doğum öncesi ölçülen kisspeptin seviyesi fetomaternal komplikasyonlar, Hba1c ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde katkı sağlayabileceği kanısındayız. Ancak bunun için çok sayıda vaka grubuna ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Oral Glikoz Tolerans Testi, Kisspeptin

7. ABSTRACT

Objective: The purpose of this study; To investigate the effect of maternal plasma kisspeptin protein levels of healthy term pregnant women and those diagnosed with gestational diabetes mellitus according to one step OGTT diagnostic criteria in the 24th-28th weeks before birth, the relationship between fetomaternal complications, Hba1c level and the prognosis of the newborn babies.

MATERIAL AND METHODS: In Başakşehir Çam ve Sakura Hospital, Departmen of Obstetrics and Gynecology, at 24-28 weeks of gestation 42 women diagnosed with GDM according to one-step OGTT criteria and 45 healthy women between the ages of 18-45 were included in the prospective case control study between 29/08/2023- 09/11/2023. Blood samples of these patients who gave birth at 35 weeks and above were taken before birth when they applied to the hospital for delivery. Kisspeptin levels were determined by ELISA method. Demographic data of the cases were recorded. Obstetric ultrasonography was performed. Hba1c levels were recorded. Delivery method, cesarean section indications, 1st and 5th minute APGAR scores of the newborn babies, and whether there was a need for neonatal intensive care were recorded. The samples were stored in the biochemistry clinic at -80 degrees. When a sufficient number of samples was reached, the samples were studied in the biochemistry laboratory. Patient data were analyzed with the (SPSS) for Macos 29.0 package program. Results were considered statistically significant if the p value was less than 0.05.

Results: We found out that the age and HbA1c level of the diabetic pregnant women were higher than the healthy pregnant women. No significant difference was detected between kisspeptin levels of the groups. No statistically significant differences were observed in all other demographic and clinical findings. No significant difference was found between obstetric complications, delivery method and caesarean section reasons. In the amniotic fluid measurement of babies of diabetic pregnant women, oligohydramnios and polyhydramnios rates were observed to be higher than those of babies of normal pregnant women, but the APGAR-1 score was found to be lower. No significant difference was found

between other demographic and clinical findings regarding the babies. As a subgroup, there was no statistically significant difference between the GDM group receiving diet and insulin treatment and the diabetic pregnant groups in all demographic and clinical findings except age, kisspeptin values and data of the babies born. It was determined that there was a low linear relationship between kisspeptin level and BMI difference in all pregnant women and between kisspeptin level and BMI difference in diabetic pregnant women.

Conclusion: The kisspeptin level of the GDM group was found to be numerically lower than the control group. In the subgroup, kisspeptin levels were found to be higher in the insulin-treated group than in the diet-regulated GDM group. No clear relationship has been found between the feto-maternal effects of DM and kisspeptin protein. However, we believe that the kisspeptin level measured before birth in pregnant women with uncontrolled GDM may contribute to the evaluation of fetomaternal complications, Hba1c and treatment effectiveness. However, this requires a large number of case groups.

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, Oral Glucose Tolerance Test, Kisspeptin

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), daha öncesinde var olmayan ilk gebelikte tanı alan ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında teşhis edilen farklı düzeylerde hiperglisemi ile seyreden glukoz intoleransıdır (1). Kısa dönemde polihidroamnios, fetal makrozomi, primer sezaryen oranında artış, ölü doğum, neonatal hipoglisemi gibi önemli fetomaternal ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilidir. Doğumdan sonraki ilerleyen yıllarda ise hem GDM tanısı almış olan annede hem de çocukta uzun dönem komplikasyonu olarak tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıkların görülme insidansı da artmaktadır.

GDM, gebelikte görülen en sık komplikasyonlardan biridir ve dünya genelinde görülme prevalansı giderek artmaktadır. Fetal ve maternal komplikasyonlara sebep olmasından dolayı yakın izlem ve erken tanı gereken önemli bir durumdur. Bu nedenle zamanında tespit edilir ve glikoz regülasyonu sağlanabilirse, komplikasyon gelişme ihtimali azalacaktır. Uygun tedavi protokolleri sayesinde GDM'nin gebeliğe olan olumsuz etkileri ve kötü neonatal sonuçları azalacaktır (2,3).

American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre gestasyonel diyabet mellitus tanısı 24-28. Gebelik haftasında oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile konulur. OGTT testi iki basamaklı ve tek basamaklı yaklaşım olarak ikiye ayrılır. İki basamaklı yaklaşım öncelikle 50 gr glukoz yükleme yapılır. Ardından 1. saat kan glukoz düzeyi;140 mg/dl olanlarda tanısal amaçlı 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT testi yapılır. Tek basamaklıda ise tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz verilerek 2 saatlik OGTT tanısal test kullanılanılır (4).

GDM patofizyolojisinde tip 2 diyabet gibi insülin direnci ve bozulan beta hücre fonksiyonları rol oynar. Gebelik fizyolojik olarak insülin duyarlılığının bozulması nedeniyle diyabetojenik olarak tanımlanır.

İnsülin duyarlılığında azalmaya sebep olan bu durum human plasental laktojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin hormonlarının etkisiyle oluşur. Vücuttaki hormonal değişimler özellikle doku nekroz faktörü alfa

(TNF-alfa) ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin kanda artışı insülin sensitivitesini bozduğu bilinmektedir. Bu insülin sensitivitesinin bozulmasıyla hücreler artık insüline yanıt veremez hale gelir ve insülin direnci gelişir. İnsülin direnci temel olarak hepatik glikoz üretiminin artmasına ve periferdeki hücrelerden glikoz alımının azalmasına neden olarak GDM hastalarında hiperglisemiye yol açar. Bu süreç içinde beta hücre fonksiyonlarında bozulma olması nedeniyle insülin direncinin kompanse edilememesi durumunda ise GDM ortaya çıkmaktadır (5,6)

Kisspeptinler; santral sinir sistemi (SSS), akciğer, kalp, böbrek, kas, ince barsak, pankreas, over, testis ve en fazla gebelikte plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (7-9). Kisspeptin baskın olarak plasental sinsityotrofoblastta lokalize olduğu gösterilmiştir (10).

İnsanlarda, kisspeptinin maternal plazma düzeyleri, gebelik boyunca yükselir. Gebe olmayanlara göre ilk trimesterde yaklaşık 900 kat, üçüncü trimesterde 7000 katın üzerine çıkmasına rağmen doğumdan sonra 5. günde ise gebe olmayan kadınlardaki seviyelere döndüğü bildirilmiştir (11).

Kisspeptin aynı zamanda pubertenin başlamasında ve cinsel olgunlaşmada etkili olduğu keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalarda GnRH nöronlarında Kisspeptin proteini eksprese eden hücreler bulunmuştur. Aynı zamanda Kisspeptinin dışarıdan uygulanması GnRH nöronlarını stimüle ederek folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) seviyelerinde artışa neden olduğu bulunmuştur (12).

Yapılan çalışmalarda GDM'li gebelerin GDM tanısı almamış sağlıklı gebelere göre serum kisspeptin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Farklı bir çalışmada kisspeptin ile uyarılan pankreasın beta hücrelerinin maternal periferik insülin direncini daha iyi kompanse edebildiği ancak KISS1R sinyal bozukluğu olan gebelerde glikoz tolerans bozukluğu meydana gelmiştir. (9)

Biz araştırmamızda doğuma gelen 24-28.haftalarda gestasyonel diyabet mellitus tanısı almış olanlar ile sağlıklı term gebelerin maternal plazma kisspeptin protein düzeylerinin, fetomaternal komplikasyonlar, Hba1c seviyesi arasındaki ilişki ve doğan bebeklerin prognozuna etkisini araştırmayı amaçladık.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLITUS

9.1.1. Tanım

Eski Yunan dilinde, idrara geçen anlamındaki “diabetes” ve latince şeker anlamına gelen “mellitus”un birleşmesiyle oluşan, Antik Grekçe’de “ballı sıvının bol akıntısı” anlamına da gelen, diyabetes mellitus (DM); kan glukoz seviyelerinin yüksek seyrettiği, yetersiz insülin salınımı veya insülinin periferik etkilerinin azalmasından kaynaklanan metabolik bir hastalıktır (13).

Diyabet; gebelik dönemi dışında tanı alırsa pregestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Otoimmün diyabet yani tip 1, insülin direnci zemininde gelişirse tip 2 diyabet ve genetik mutasyon, ekzokrin pankreas hastalıkları, organ nakli vs gibi diğer etkenlerle gelişen diyabet olarak sınıflandırılabilir (5).

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk olarak gebelikte tanı alan ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında teşhis edilen farklı düzeylerde hiperglisemi ile seyreden glukoz intoleransıdır. Gebelik dönemindeki diyabetlerin %10’u pregestasyonel diyabet ve %90’ı GDM’den oluşur. Pregestasyonel diyabetin de %8’i tip 2 diyabet, %2’si tip 1 diyabettir.

Gebelikte diyabet, ilk 1824 yılında Almanya’da Bennewitz tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra İngiltere ve ABD’de gebelilkte diyabetli kadınlarda yüksek perinatal mortalite oranlarından bahsedilmiştir. ABD’de 1909’da Williams, ‘’gebelikte geçici glikozüri’’ için patalojik ve fizyolojik eşik değerlerini önererek ilk tanı kriterlerini bildirmişlerdir. Pedersen 1952 yılında, maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinizm hipotezine dikkat çekmiştir. Hipoteze göre maternal hiperglisemi nedeniyle fetal hiperglisemi gelişir ve bu nedenle insülin hipersekresyonu ile fetal pankreas adacık dokusunun hipertrofisi gelişir. Günümüzde ‘’Pedersen Teorisi’’ olarak adlandırılan bu teori hala kullanılmaktadır (3).

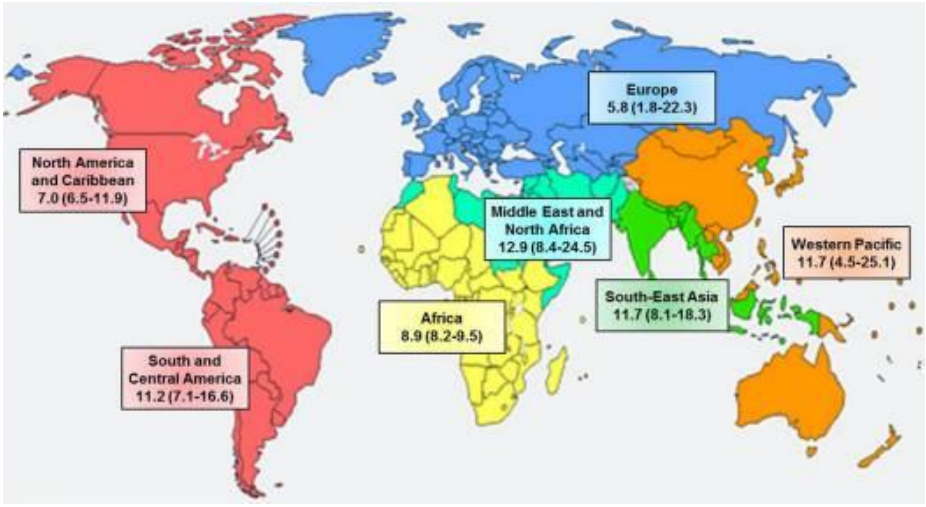
Gebelikte en sık görülen metabolik komplikasyondur (1). ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) GDM tanımını; ilk kez gebelikte tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak ifade eder (4).

9.1.2. Prevalans

GDM'nin küresel prevalansının, dünyada en çok kullanılan Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) kriterlerine göre son meta analizlerde %14 olduğu bildirilmiştir (5). Tarama standartlarında ve tanı kriterlerinde fikir birliği olmaması nedeniyle, ülkeler ve bölgeler arasındaki yaygınlığı karşılaştırmak zordur. Sıklığı günümüzde artmaktadır. Vücut yapısı, ırk, yaş tanı ve tarama kriterlerine göre sıklığı değişmektedir.

Tüm dünyada artan sedanter yaşam şekli, değişen beslenme alışkanlıkları, özellikle obezitenin toplumda yaygınlaşması ile birlikte üreme çağındaki kadınlar arasında GDM sıklığı artmaktadır (4,14).

Yapılan çalışmalarda GDM prevalansının Amerika'da %6-%9, Avrupa'da ortalama %5-8, Asya'da yaklaşık %11,7 olduğu belirtilmiştir (15). Ülkemizde ise değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda GDM prevelansı ortalama %7,7 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte Türkiye'de bölgesel olarak yapılan çalışmalarda prevelansın %1,9 ile 27,9 aralığında değiştiği tespit edilmiştir (16).



Şekil 1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalansı

Median (interquartile range) prevalence (%) of GDM by WHO region, 2005–2015. (Map generated from WHO website at http://www.who.int/about/regions/en/) (15)

9.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

→ İnsülin Direnci ve Plasental Hormonların Etkisi

GDM patofizyolojisinde, insülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonları tip 2 diyabetteki gibi etkilidir. Aslında fizyolojik olarak insülin direnci, hiperinsülinemi, hafif postprandial hiperglisemi ile gebelik birliktedir. Yani gebelik insülin duyarlılığının bozulduğu diyabetojenik bir durumdur. Fetusun gebeliğin ikinci trimesterında aminoasit ve glukoz ihtiyacının artmasını karşılayabilmek için anneyi hazırlar. İnsülin duyarlılığında azalmaya sebep olan bu diyabetojenik durum human plasental laktojen, progesteron, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol gibi hormonal etkiler nedeniyle oluşur (14).

Gebelikte plasentadan salgılanan insülin antagonist edici en güçlü hormon human plasental laktojen (hPL); lipolizi indükler ve dolaşımda bulunan serbest yağ asitlerini arttırarak periferik insülin direncinin artmasına neden olur.

Progesteron; gebeliğin başında korpus luteumdan salgılandığı için kandaki seviyesi 4-13. haftalar arası plato çizerken plasentadan salgılandığı andan itibaren

doğuma kadar artış gösterir. İnsülin duyarlılığında azalmaya sebep olmasıyla glikoz intoleransına neden olmaktadır.

Östrojen ise insülin duyarlılığını kas dokusunda arttırarak etki gösterir. İlk trimesterda ve ikinci trimester başlarında yüksek östrojen seviyeleri insülin duyarlılığını arttırırken ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başlarında, hPL, kortizol, prolaktin ve leptinin etkisiyle insülin duyarlılığı azalmaktadır.

Gestasyonel diyabet ile birlikteliği sık görülen maternal obezite maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF-α, interlökin-6 gibi sitokinler beyaz yağ dokusundan salgılanır.

Gebelikte insülin direncinde hPL, human placental growth hormon (hPGH), prolaktin, progesteron, östrojen, kortizol, gibi maternal ve plasental hormonların artışının etkili olduğuna bağlanırken son zamanlarda adiponektin, leptin, TNF-α ve rezistin gibi mediyatörlerin önemi yapılan çalışmalarla fark edilmiştir (6).

Plasentada, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin, özellikle başta doku nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin kanda artışı ve neden oldukları inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde insüline duyarlılığın azalmasına sebep olur. Bu insülin sensitivitesinin bozulmasıyla hücreler artık insüline yanıt veremez hale gelir ve insülin direnci gelişir. İnsülin direnci temel olarak hepatik glikoz üretiminin artmasına ve periferdeki hücrelerden glikoz alımının azalmasına neden olarak GDM hastalarında hiperglisemiye yol açar. Bu süreç içinde beta hücre fonksiyonlarında bozulma olması nedeniyle insülin direncinin kompanse edilememesi durumunda ise GDM ortaya çıkmaktadır (3, 14).

→ Beta Hücre Disfonksiyonu

İnsülin; pankreasta Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde salgılanır ve depolanır. Sağlıklı gebelerde normal kan şekeri değer aralığının sağlanabilmesi için insülin üretimi 2-3 kat artar. Bu durum gebelikte fizyolojik bir süreçtir. Gebelik sırasındaki bu fizyolojik metabolik adaptasyonlar, GDM hastalarında β-

hücreleri üzerinde ekstra stres oluşturur. β-hücreleri kan şekeri konsantrasyonunu algılayamaz ve gerekli olan insülin salgısını kana veremezler. Metabolik ihtiyacı karşılayabilmek için hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Aynı zamanda, kandaki yüksek glukoz, β hücrelerinde oksidatif hasara ve inflamasyona yol açar. Böylece hiperglisemi, insülin direncinin artması, β hücrelerinin hasarı ve fonksiyon kaybı kısır döngü halini alır. Bu durum GDM gelişimine katkıda bulunur (3,5).

→ Plasenta

Fetüs ve plasenta için temel enerji glikozdan sağlanır. Glikozun plasentadan taşınması için insülin gerekli değildir. Bunun yerine, taşıyıcı aracılı sodyumdan bağımsız difüzyon yoluyla gerçekleşir. Ancak plasentada insülin reseptörü bulunmaktadır ve insülin sinyali, glikozun plasental metabolizmasını etkileyebilir. Plasentanın glikoz alımına duyarlılığı, özellikle maternal hiperglisemiye duyarlı olduğu anlamına gelir ve bu artan fetal büyümeye ve makrozomiye doğrudan katkıda bulunur (5).

Plasenta, gebelikte endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü-2, peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama ve plasental büyüme faktörü gibi önemli anjiyojenik faktörler kontrolünde vasküler adaptasyon sağlar. Ancak GDM hastalarında olduğu gibi hiperglisemik ortama maruz kalan plasentaların damarlarında artmış anjiyogenez görülür ve kan şekerleri kontrol altındaki GDM hastalarında bile vasküler disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir ve buna bağlı gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklempsi vb. gibi komplikasyonlar görülebilir.

GDM hastalarının incelenen plasentalarında villöz ödem, sinsitiyotrofoblastta fibrin birikintileri ve sitotrofoblastın belirgin hiperplazisi dikkat çekmektedir. GDM'li hastaların plasentasında proinflamatuar sitokinler artar (TNFα, IL-1β, IL-6), plasental leptin artar, glikoz ve yağ asidi gibi besin maddelerinin geçişi artar (3,5,17).

9.1.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)

Çok uluslu yaklaşık 25000 gebe kadının dahil edildiği, Amerikan Milli Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yürütülmüş olan The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) (Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları) çalışmasında daha önceleri gebelikte normal kabul edilen fetal, maternal ve neonatal istenmeyen sonuçların gebeliğin 24-28. haftasındaki maternal glisemi düzeyi ile artış gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışma GDM taraması için dönüm noktası olmuştur. Bu çalışma ile risk faktörlerinden bağımsız olarak maternal hipergliseminin olumsuz perinatal sonuçlarla sürekli ve ilerleyici şekilde ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. (3).

2004 yılındaki Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın yayınladığı raporda tanımlanan BAG, glukoz değeri 100–125 mg/dl arası, 75 gram glukozla yapılan OGTT'nin 2.saatte 140– 199 mg/dl arası olması ise BGT olarak tanımlamıştır. Bu safhalar diyabetin habercisi olan asemptomatik dönem; mikro ve makrovasküler hastalıkların başlangıcı olduğundan ayrıca önem taşır (18).

9.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarama ve Tanı

40 yılı aşkın zamandır araştırılmasına ve çeşitli uluslararası çalışmalar düzenlenmesine karşın GDM'ye karşı ortak bir fikir birliği halen yoktur. ACOG'a göre, gebelik sürecinde başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında tanı alan farklı derecelerde karbonhidrat intoleransıdır. ACOG hala GDM'nin ilk tanımlandığı şekliyle görüşüne devam etmektedir. Bu tanıma konsepsiyondan önce var olan tanısı ancak gebelikte konan diyabet de dahildir (19). Fakat birçok kadın, gebelik dönemi boyunca tarama testi yaptırmadığı için, pregestasyonel diyabet ile GDM'yi ayırt etmek zordur.

Son zamanlarda Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Cemiyeti (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Türkiye

Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) gebelikte ilk tanı alan ancak öncesinde diyabetik olduğu tahmin edilenlerin, gebelikte ortaya çıkan geçici diyabetten ayrılması gerektiğini bildirmektedirler (1,20).

Bu örgütler gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan diyabet, gestasyonel diyabetir. Gebeliğin erken dönemlerinde ilk prenatal muayene esnasında tanı alan diyabet olgularının GDM yerine pregestasyonel DM denilmesini önermişlerdir. Bu ayrımın yapılmasının nedeni gebe olmayan doğurganlık çağındaki kadınlar arasında diyabet görülme oranlarının giderek artmasıdır. Pregestasyonel Diyabette kontrol altına alınmamış kan glikoz seviyeleri fetal malformasyonlara, perinatal ölümlere ve maternal mobidite ve mortaliteye sebep olabilir (19).

9.1.6. GDM RİSK FAKTÖRLERİ

Daha önceki gebeliğinde GDM geçirmiş olması (%84) en fazla risk faktörüdür. Bazı etnik gruplarda da risk faktörü artmaktadır. İleri yaş gebeliklerde, vücut kitle indeksini yüksek olan gebelerde ve önceki gebeliğinde bebeğin doğum kilosunun 4500'ün üzerinde olması, polikistik over sendromu olması, iatrojenik glukokortikoid ve antipsikotik ilaç kullanımı gibi durumlar GDM için risk faktörü olarak belirlenmiştir.

GDM tarama zamanı gebelerdeki risk faktörlerine göre belirlenir. Risk grubu yüksek gebelere önerilen taramanın 24-28 hafta öncesi yapılabilen en erken ilk antenatal kontrollerinde yapılmasıdır. Pregestasyonel Diyabet taranırken BGT ve BAG değerlerinden yararlanmak faydalı olacaktır. Aşağıdaki tabloda verilen yüksek risk değerlerine göre taranmalıdırlar.

9.1.7. GDM Risk Değerlendirmesi

Tablo 1: GDM Risk Değerlendirmesi (2, 17,21)

Düşük Risk	Orta Risk	TEMD kriterlerine göre Yüksek Risk	ADA kriterlerine göre Yüksek Risk*
25 yaşın altında olmak	Düşük/yüksek risk grubuna dahil olmama	Anne yaşının 40'tan büyük olması	Önceki gebeliklerde GDM varlığı
Düşük diyabet riskli etnik köken		Makrozomik bebek doğurmak	Yüksek riskli etnik grup
Ailede diyabet öyküsü yokluğu		Birinci derece akrabalarda DM	Birinci derece akrabalarda DM
Normal vücut ağırlığı		Obezite	İnsülin direnci ile ilişkili durumlar(ciddi obezite, akantozis nigrikans)
Gebelik sırasında normal sınırlarda ağırlık artışı olması		Daha önceden tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü	HbA1c≥5,7, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya bozulmuş açlık glikozu (BAG)
Öyküde kan şekeri yüksekliği olmaması		Glikozüri	Hipertansiyon (≥140/90 veya hipertansiyon için tedavi alıyor olmak)
		Polikistik over sendromu	Hareketsizlik
		Kortikosteroid veya antipsikotik kullanmak	HDL<35mg/dL ve/veya trigliserid>250mg/dL
			Polikistik over sendromu
			Kardiyovasküler hastalık öyküsü

*ADA risk faktörü olup gebeliğin erken döneminde değerlendirilmesi gereken kadınları; BMI≥25kg/m^2 olup ilaveten tablodaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasının olduğu kadınlar olarak tanımlamaktadır.

TEMD ve ADA kriterlerine göre ilave diğer risk faktörleri

• Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (BMI) >30kg/m^2 olan, kilo artışının erken erişkinlik ve gebelikler arasında fazla olması ve gebeliğinde fazla kilo alanlar

• >25 yaş olan gebeler

• Malformasyonlu infant veya açıklanamayan perinatal kaybı olanlar

• Çoğul gebelik

Risk faktörlerinden en az birinin mevcudiyeti GDM riskini attırır. Sayı arttıkça risk de artar. Faktörlerden hiçbiri yok ise düşük riskli kabul edilir. Ancak bu tür düşük riskli kadınlar, gebelerin sadece %10'unu oluşturmaktadır ve taranmaması

gerekenlerin belirlenmesi, tarama sürecine gereksiz karmaşıklık katabilir (2,3). Bu nedenle, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü, tüm hamile kadınların 24. gebelik haftası veya sonrasında GDM açısından taranması yönünde bir tavsiyede bulunmuştur (3).

Düşük riskli hasta grubunda erken gebelik haftalarında kan glukoz taramasına gerek yoktur. Orta riskli gruba gebeliğin 24–28. haftasında kan glukoz taraması yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelere eğer yapılabiliyorsa konsepsiyon öncesi tarama testi yapılmalıdır. Tarama yapılmaması durumunda ise gebelik sürecinde ilk görüşmede kan glukoz taraması yapılmalı ve bu zamanda GDM tanısı konulmamışsa 24–28. haftalarda tetkiklerin tekrarı önerilir.

Türk toplumunda riskli olup olmamasına bakılmaksızın TEMD tüm gebelerde 24-28. haftalarında tarama önermektedir.

9.1.8. Aşikar Diyabet

ADA aşikar diyabeti; gebelerin herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL nin üzerinde ve poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı belirtileri olan veya yapılan herhangi bir OGTT'de 2.saat plazma glikoz düzeyi >200mg/dL olan veya açlık glikoz düzeyi 126 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlar.

Gestasyonel diyabetes melllitusun aşikar diyabetten farkı fetal anomali görülme sıklığı artmamıştır. Aşikar diyabetli gebelerdeki fetal ölüm olasılığı gestasyonel diyabeti olanlara göre daha yüksektir (14, 21).

9.1.9. Gestasyonel Diyabet Taraması

Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan gebelerin dahi %20'sinde de gestasyonel diyabetin saptandığı gözlenmiştir. Konsepsiyon öncesi tanı almayan Tip 2 DM'li gebelerin sayısında giderek artış olmasından dolayı Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve TEMD tip 2 DM risk faktörlerine sahip kadınların da ilk prenatal

görüşmede DM standart tanı kriterleri ile değerlendirilmesini önermektedir. Taramada amaç asemptomatik grubu ortaya çıkarmaktır.

Daha önceden bilinen DM olmayan, ilk prenatal görüşmede aşikar diyabet veya gestasyonel diyabet saptanmayan tüm kadınlar ADA ve TEMD'ye göre 24-28. haftada GDM açısından değerlendirilmelidir (20).

9.1.10. GDM Tanısında Tek ve İki Basamaklı Yaklaşımlar

→Tek basamaklı yaklaşım

Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu (İADPSG) tarafından geliştirilmiş ve birçok uluslararası organizasyonlar tarafından da kabul görmüştür. Bu test Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da onaylanmıştır ve Avrupa, Avustralya ve Asya' da kullanılmaktadır. Bu test 75 gr. glikoz yüklemesini baz alarak yapılan bir tarama testidir. Bu yükleme miktarı ayrıca gebe olmayan hastalarda diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı teşhisi konmasında da kullanılmaktadır (2,3).

TEMD, IADPSG, WHO ve ADA tek basamaklı yaklaşımı önermektedir.

Tablo 2: TEMD, IADPSG ve ADA ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile)

Açlık kan şekeri (AKŞ)	>92mg/dl(5.1 mmol/1)
1.saat tokluk kan şekeri (TKŞ)	> 180 mg/dl (10 mmol/1)
2.saat tokluk kan şekeri (TKŞ)	> 153 mg/dl (8.5 mmol/1)

Plazma açlık glikoz değeri; ≥ 126 mg/dL, ve/veya OGTT 2. Saatte ≥ 200 mg/dL, ve/veya rastgele bakılan zamanda ≥ 200 mg/dL ise GDM tanısı konmuş olur.

TEMD önerilerine göre; iki saatlik 75 g glukoz ile OGTT'de iki değerin aşılması GDM, bir değerin aşılması ise gestasyonel glukoz intoleransı olarak kabul edilerek GDM gibi yakından takip edilmesini önerilmektedir (22).

Yukarıda belirten kriterlerlerden bir ya da iki tanesinin bulunması gebeliğin herhangi bir döneminde gestasyonel diyabet tanısını koyar.

→ İki Basamaklı Yaklaşım

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Birliği (ACOG) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından benimsenmiş olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır.

İki basamaklı taramada 24.-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glikoz yükleme testi yapılması önerilir. Bu testte 50 gr glikoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın yani hastanın açlık durumuna bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glikoz verildikten 1 saat sonra glikoz düzeyi için venöz serum örneklemesi yapılır (4).

Tablo 3: ACOG Kriterlerine Göre 50 gr. OGTT Tarama

< 140 mg/dl	Normal
140-200 mg/dl arası	3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır
>200 mg/dl	direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

50 gr. OGTT Tarama testi sonucuna göre venöz kan şekeri değeri sonucu 140-200 mg/dl arasında ise 100 gr OGTT tanı testi olarak uygulanır (21).

ACOG iki basamaklı yaklaşımı önermektedir. Gebeliğin erken döneminde 50 gr. tarama testi sonucu pozitif olup, tanı testi negatif olan kadınlara 24-28. gebelik haftalarında tekrar 50 gr. tarama testi yapmadan, doğrudan tanı testlerinin yapılmasını önermektedir.

→ 100 Gram OGTT

100 gr OGTT yaptırılmadan önce şu şartların sağlanması gerekir;

• Hasta en az 3 gün boyunca, içinde 150 gr.dan fazla karbonhidrat bulunan kısıtlama yapılmamış diyet ile beslenmiş olmalı ve test sırasında dinlenmelidir.

• 8-14 saat açlık sonrası 100 gr glikoz en az 400 ml suyun içine karıştırılarak (ya da 100 gr glikoz solüsyonu olarak) oral olarak verilmelidir.

• OGTT sonucunda elde edilen 4 glikoz değerinden 2 sinin normal değerlerin üst limitlerine eşit ya da onlardan fazla olması halinde GDM tanısı konmuş olur.

Tablo 4: 100 gr OGTT'ye Göre GDM Tanı Kriterleri

Test Zamanı	Serum Glikoz Konsantrasyonu (mg/dl)
Açlık	95
1.saat	180
2.saat	155
3.saat	140

→ Sağlık Örgütlerine Göre GDM Tanı Önerileri

Diğer Grupların GDM Tanı Önerileri (2,3)

● Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği (TEMD) iki aşamalı, alternatif olarak tek aşamalı

● American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) iki aşamalı yaklaşım

● International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) tek aşamalı yaklaşım

● American Diabetes Association (ADA) tek veya iki aşamalı yaklaşım

● World Health Organization (WHO) tek aşamalı yaklaşım

● Canadian Diabetes Association (CDA) iki aşamalı (tercih edilmeli) veya tek aşamalı yaklaşım

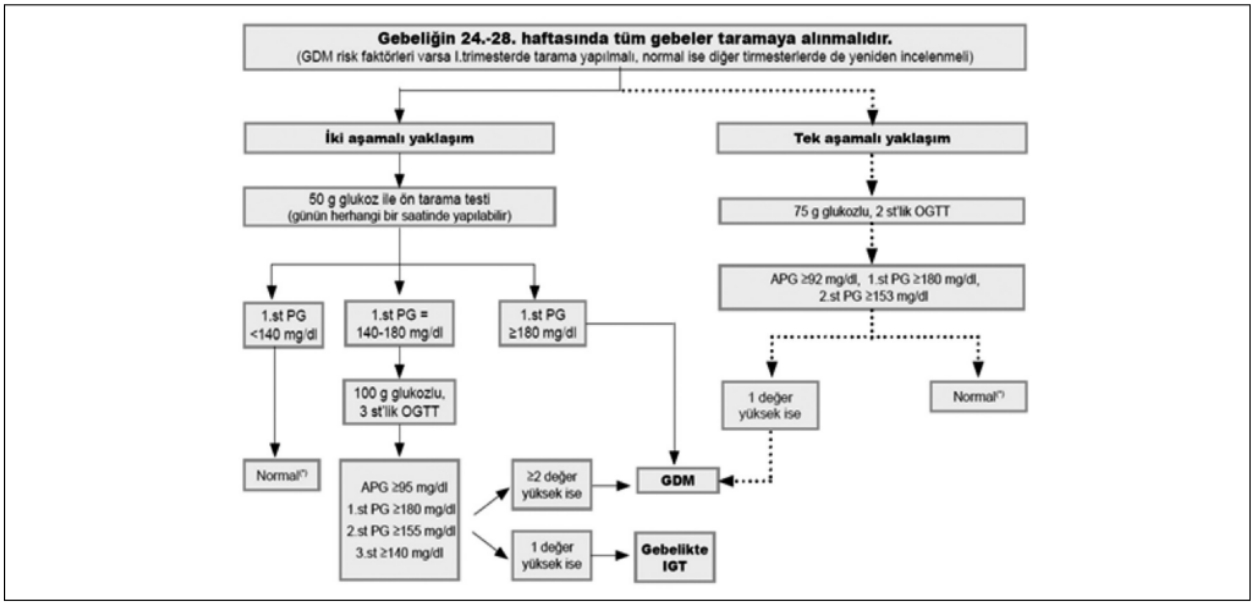
● The Endocrine Society tek aşamalı yaklaşım

● Australaian Diabetes in Pregnancy Society WHO tek basamaklı yaklaşımı

● National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tek aşamalı yaklaşım

● International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tek aşamalı yaklaşım

American Diabetes Association (ADA), ek olarak HbA1c değerinin kullanılabileceğini belirtmiştir. Ancak HbA1c duyarlılığının düşük olması nedeniyle tek başına değil, OGTT yanında ek olarak istenmesi gerektiğini belirtmiştir (1).



Şekil 2: GDM Taramasına Yaklaşım

9.1.11. GDM Tanılı Bir Gebede Kan Glikozu Düzeyi Takibi Nasıl İzlenmelidir?

GDM tanısı konulduktan sonra düzgün ve istikrarlı bir takip ile oluşabilecek fetomaternal komplikasyonların önüne büyük ölçüde geçilebildiği görülmüştür (3). Yeni tanılı tüm diyabetlilere kan glukoz ölçüm tekniği eğitimi verilmelidir. Kan glukoz takibinin yapılabilmesi ile kontrolsüz hiper/hipoglisemi atakları ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlar önlenebilmektedir (18). Üç öğün açlık, tokluk ve özel durumlarda sabaha karşı ölçüm yapılmalıdır.

Glukoz ölçümleri gestasyonel diyabette; açlıkta ve her öğünden 1 veya 2 saat (1 saat tercih) sonra yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar kan şekerinin 1.ve 2. saat takiplerinin birbirlerine üstünlüğünün olamadığını göstermiştir. Akut hastalık durumlarında da 4-6 saatte bir kan glukoz takibi yapılmalıdır (23).

Yaygın olarak sınır kabul edilen (ADA, ACOG) glisemik hedefler şunlardır (3):

Kan şekeri;

- Açlık <95 mg/dL (5,3 mmol/L)
- Bir saatlik yemek sonrası <140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- İki saatlik yemek sonrası<120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Ayrıca gün içerisinde hiçbir ölçüm değeri <60 mg/dL altında olmamalıdır.

9.1.12. GDM TEDAVİSİ

9.1.12.1 Diyet ve Egzersiz

GDM'li gebelerin yaklaşık %85'inin glikoz değerleri sadece diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle düzenlenebilir.

ADA, GDM tanısı almış olan gebeler için; diyetisyen eşliğinde BMI baz alınarak kişiye özgü beslenme planı geliştirilerek danışmanlık verilmesini önermektedir. Bu diyette karbonhidrat alımı sınırlı, düşük glisemik indeksli öğünler tercih edilmelidir. Diyetisyen tarafından gebe kalmadan önceki kilosu ve gebelik için uygun ağırlık artışı belirlenmelidir.

Diyetisyen eşliğinde beslenme kontrolü sağlanmasının amaçları; kan şekeri regülasyonu sağlamak, ketoasidozun engellenmesi, maternal uygun kilo alımının sağlanması ve fetal iyilik halinin sağlanmasıdır (1). Gebelik öncesi ağırlığa göre diyette birinci trimesterde 30 kcal/kg, (obez gebelerde 24 kcal/kg/gün), ikinci trimesterden itibaren ise 35 kcal/kg önerilir (16).

GDM'li gebeler yaklaşık günde 30 dk. haftada en az 5 gün orta seviyeli aerobik egzersiz veya günde en az 10-15 dakika yürüyüş yapmalılardır.

Diyet ve egzersiz ile kontrol altında tutulabilen gestasyonel diyabet; diyet kontrollü GDM yani sınıf A1GDM olarak tanımlanır. Medikal tedavi ile glisemik kontrolün sağlanmaya çalışıldığı gestasyonel diyabet grubu ise sınıf A2GDM olarak isimlendirilir (4).

GDM tanısı konulan kadınların diyet ve egzersiz yapmalarına rağmen 1-2 haftalık takiplerinde açlık kan şekerleri (AKŞ) ve 3 öğün sonrasındaki postprandiyal kan şekerleri takibinde uygun glikoz seviyeleri elde edilemez ise hastalara medikal tedavi seçeneği sunulmalıdır (4).

9.1.12.2. GDM'de Farmakolojik Tedavi

→ İnsülin

GDM'li gebelerin diyet ve egzersiz ile hedeflenen glisemik düzeye ulaşılamaması yani sürekli açlık kan glukozu 95 mg/dL veya daha yüksek, 1.saat

kan glikozu 140mg/dL veya 2.saat kan glikozu 120mg/dL veya daha fazla olursa farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyar.

Ayrıca, gestasyonun 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70-75. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi için belirteç sayılabilir (14).

Gestasyonel diyabetli gebelerde insulin ihtiyacı pregestasyonel gebelere göre daha az olup genellikle total doz 0.1-0.5 ünite/kg/gün arasında yeterli olmaktadır. İleri gebelik haftalarında ise insülin başlangıç dozu olarak gebelik haftasına ve gebenin o zamanki kilosuna göre 0,5 ila 1,0 ü/kg şeklinde ayarlanarak da başlanabilir. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. İnsülin uygulaması ile ilgili birçok protokol vardır.

İnsülinler etki süresine göre; regüler ve semilente gibi kısa etkililer, lente ve nötral protamin hagedorn (NPH) gibi orta etkililer ve ultralente gibi uzun etkililer olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Orta etkili insülin veya uzun etkili insülinlerin kısa etkili insülinlerle kombinasyonu ile multiple enjeksiyonlar şeklinde bölünerek uygulanabilir. Total insülin dozunun %50'i bazal insülin (NPH), geri kalan %50 eşit olarak öğün öncesi kısa veya hızlı etkili insülin olarak başlanabilir. Örneğin insülin lispro ve insülin aspart, kısa etkili insülin olarak gebelikte kullanılabilir ve plasentadan geçmezler.

Her ikisinin de etkisinin hızlı başlaması ve yemekten hemen önce uygulanabilmesi nedeniyle reguler insülinden daha çok tercih edilmektedirler. Bu durum daha iyi glisemik kontrol sağlamaya ve zamanlama bozukluğundan kaynaklanan hipoglisemi ataklarını önlemeye yardımcı olmaktadır.

Kısa ve uzun etkili insülin analoglarının dozlarının belirlemesinde hastanın açlık ve tokluk kan şekeri değerleri önemlidir. İnsülin dozları kişiselleştirilmelidir. Mesela sadece açlık değerleri yüksek olan bir gebede NPH gibi orta etkili insülinin gece uygulanması uygun olacaktır. Bir başka örnek olarak da sadece kahvaltı sonrası yüksek kan şekeri değerleri olan gebenin ihtiyacı ise kahvaltı öncesi kısa etkili insülindir (4).

Tablo 5: Sıklıkla Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profilleri.

Tip	Etki Başlangıcı	Etki Tepe Noktası (saat)	Etki Süresi (saat)
İnsülin lispro	1-15 dk	1-2	4-5
İnsülin aspart	1-15 dk	1-2	4-5
Regular İnsülin	30-60 dk	2-4	6-8
Isophane insülin süspansiyonu (NPH Insülin)	1-3 saat	5-7	13-18
İnsülin glargine	1-2 saat	Etki tepe noktası yok	24
İnsülin detemir	1-3 saat	8-110 saatte minimal etki tepe noktası	18-26

İnsülin tedavisinde hedeflenen plazma glukoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 60-105mg/dl, postprandiyal< 120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir. Doğum sonrası plasentanın çıkarılmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve postpartum 1. günde kullanılan insülin dozu, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısı olmalıdır (24).

→Oral Antidiyabetikler (OAD)

İnsülinin plasentadan geçmediği bilinmektedir ve günümüzde gestasyonel diyabet tedavisinde ilk seçenek insülin olmaktadır. OAD olarak daha çok gliburid ve metformin tercih edilmektedir.

Gliburid; insülin tedavisini kabul etmeyen veya insülin kullanımına uyum sağlayamamış hiperglisemisi hafif-orta derece seyreden hastalarda kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda insan plasentasından çok az geçtiği gösterilmiştir ancak uzun vadede rutin olarak kullanılmamalıdır. Nitekim kullanım esnasında da gliburidin kan şekeri düzenlenmesinde yeterli olmadığı ve insüline sıkça geçiş yapıldığı belirtilmiştir (17).

Metformin; karaciğerde ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır ve hipoglisemiye neden olmaz ancak metformin plasentayı geçer ve fetal konsantrasyonları maternal konsantrasyonlardan oldukça yüksek saptanmıştır (23). Diğer OADlar gibi özellikle uzun vadeli kullanımında yeterli çalışma olmadığı için gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Metformini polikistik over

sendromu nedeniyle kullanmış olan bir gebe 1. Trimestırın sonunda kullanmayı bırakmış olmalıdır (17).

İnsülin kullanımını reddeden veya insülin kullanımına adapte olup güvenli uygulayamayacağını düşündüğü veya insülin alacak maddi imkanı olmayan gebelerde metformin (ve nadir olarak gliburid) kullanılabilir.

Ancak uzun vadeli çalışmaların kısıtlılığı ve oral antidiyabetik tedavisinin yetersiz kalıp insülin kullanımına ihtiyaç doğabileceği hastaya anlatılmalıdır (4). TEMD'de de oral antidiyabetiklerin gebelikte kullanımını önermemektedir (22).

9.1.13. Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi

Ölçümden önceki yaklaşık olarak 3 aylık glukoz kontrolünü yansıtır. Ölçüm günün herhangi bir saatinde yapılabilir, aç veya tok olmak farketmez. Günlük glukoz değişimlerinden etkilenmez. HbA1c hedef değeri %6-6.5(42-48mmol/mol) altında olmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği, 2-3 ay içinde yapılmış kan transfüzyonu, insanlar arasında glikolizasyon farkının olması olması gibi eritrositin ömrünü azaltan durumlardandır ayrıca akut kan kaybı, kronik anemiler, hemoglobinopatiler (HbS, C, D), kan transfüzyonu ve oral C ve E vitamini alımlarında yanlış değer alınabilir (23). Gebeliğin 5-8 haftasındaki HbA1c <%6.5 olması Konjenal anomali preeklampsi ve erken doğum riskini azaltır. Bu durumun tersi olarak da gebeliğin ilk aylarında HbA1c seviyesi yüksek saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır. HbA1c düzeyi arttıkça konjenital anomali yani Diyabetik Embriopati (Anensefali, mikrosefali, konjenial kalp hastalığı, Renal anomaliler, Caudal regresyon gibi) anomali görülme oranı da artmaktadır (3).

9.1.14. Gebelik Takibi

• Diyet ile kontrol altındaki GDM hastalarının takibi rutin gebelik takipleri ile aynıdır. Bebek hareketlerinin normal olması ve herhangi bir komplikasyon gelişmemesi durumunda NST ve biyofizik profil takibine rutinin dışında ihtiyaç yoktur.

• İnsülin kullanan GDM hastalarında 32. haftadan itibaren fetal gelişim iki haftada bir fetal biyometrik ölçümler alınarak takip edilir. 32 ila 34. haftadan sonra haftada iki kez non-stress test (NST) ile fetal iyilik hali takibi yapılır ve ilave olarak haftalık biyofizik profil skorlama yapılır. Vasküler hastalık, kötü glisemik kontrol veya intrauterin gelişme geriliği (IUGR) şüphesi durumunda intrauterin ölüm riski daha yüksek olması nedeniyle bu testlere (NST + biyofizik profil) 28 ila 32. Haftalar itibariyle başlatılmalıdır. Anneye bebek hareketi takibinin 2 saatte 10 kereden fazla olması gerektiği anlatılır ve fetal hareket takibi yapması önerilir. Sebebi bilinmeyen intrauterin fetal exler genellikle gebelik öncesinde tanısı konulmamış olan pregestasyonel diyabet hastalarıdır ve gebelik haftasından iri, tahmini fetal ağırlığı ≥95. Persentil üzerindeki fetuslarda ve 35. haftadan sonra görülür.

• Gestasyonel hipertansiyon veya inutero gelişim kısıtlılığı ile komplike olmuş gebeliklerde Doppler takibi yapılması önerilir (16).

• İnsülin kullanan GDM'li gebelerde glisemik kontrol sağlanamıyorsa veya obstetrik herhangi bir komplikasyon gelişmişse 34. gebelik haftasından itibaren hospitalize edilmesi gerekir. Ancak kötü diyabetik kontrol veya hipertansiyon yoksa rutin hospitalizasyon gerekmez (18).

9.1.15. GDM'de Maternal Komplikasyonlar

9.1.15.1. GDMI'i Gebede Akut Metabolik Komplikasyonlar

→Ketoasidoz

Gebelik açlığı hızlandırır ve ketogenezi arttırır. Bu nedenle gebelerde diyabetik ketoasidoz gebe olmayan kadınlara göre daha hızlı ve daha düşük düşük glikoz seviyelerinde gelişebilir. Ketoasidoz fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir (yaklaşık %20) ve ketoasidozda maternal mortalite yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etyolojik bir faktördür (21).

→ Hiperglisemi

Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin rezistansı nedeniyle hiperglisemi gelişir. Ketoasidoz ve ciddi hiperglisemide hızlı ve yüksek miktarda sıvı replasmanı yapılmalı, bunun yanında insülin tedavisi ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi yapılır (24).

→Hipoglisemi

Hipoglisemi daha çok gebeliğin ilk trimestırında (hiperemezis gravidaruma bağlı) görülür. İnsülin kullanan gebelerde daha sık görülen, acil müdahele gerektiren kalıcı nörolojik sekellere dahi sebep olabilen çok önemli komplikasyondur (24).

→GDMli Gebede Enfeksiyonlar

Diyabetik gebeler sağlıklı gebelere göre üriner sistem enfeksiyonlarına, vulvovajinitlere, solunum yolu enfeksiyonlarına daha sık yakalanabilirler. Yara iyileşmesi de diyabetik gebelerde gecikebilir (3).

Gebelikte asemptomatik bakteriüri görülme oranı gebe olmayan bir kadına göre artar. Bu prevalans artışı GDM'li gebelerde daha da artar. Tarama yapılmamış ve tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri özellikle 3. trimestırda akut sistit veya akut piyelonefrit olarak karşımıza çıkabilir (25).

→Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi /Eklampsi

Gebelikte hipertansiyon, tüm gebeliklerin %5-7'sinde görülür ve bunların yaklaşık %70'i ilk gebeliklerde ortaya çıkar.

Kronik hipertansiyon (KHT) tüm gebeliklerin %1-2'sinde görülen bir komplikasyon iken, gebelik hipertansiyonu (GHT) tüm gebeliklerin %3-6'sında görülen bir komplikasyondur.

GHT; gebelikte geçici olarak görülen proteinürinin eşlik etmediği tansiyon yüksekliği (>140/90 mm/Hg) durumudur. Özellikle 32. gebelik haftasından önce hipertansiyon tespit edilmesi durumunda vakaların yaklaşık %25'inde preeklampsiye (PE) ilerleyebilir. Preeklampsi; daha önceden tansiyon ölçümleri

normal olan bir gebenin 20'inci gestasyonel haftadan sonra 6 saat ara ile bakılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üzerinde ölçüldüğü ve buna idrarda proteinürinin eşlik ettiği durumdur. Hipertansif hastalıklar maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. GHT'de fetoplasental dolaşımda patolojik değişimler meydana gelir ve bu durumun sonucunda uterin dolaşımda direncin artmasına, bu da plasental yetmezliğe ve fetal oksijenasyonun azalmasına neden olabilir. Gebelikteki hipertansif hastalıklara GDM eşlik ettiği zaman plasenta ve fetüste hipoksik hasar daha da ağırlaştırmaktadır; böyle bir durumda intrauterin gelişme kısıtlılığı, abrubsiyo plasenta, maternal stroke riski daha da artmaktadır (17,23). Preeklempsi görülme oranı gebelerde maternal yaş ve diyabetin süresiyle de arttığı için ADA preeklampsi riskini azaltmak için pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda 12. hafta sonrasında düşük doz Aspirin başlanmasını önermektedir.

9.1.15.2. GDM'li Gebede Kronik Komplikasyonlar

→TİP2 DM Gelişme Oranı

GDM'nin uzun vadeli komplikasyonları arasındadır. GDM'li kadınlarda postpartum dönemde glukoz düzeyleri normal aralığa dönse de ileri dönemlerde kadınlarda Tip 2 DM gelişme riskinin 7 kat artar (14).

→Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropatide böbrekte kapiller harabiyet ile birlikte glomerüler ve tübüler lezyonlar meydana gelirler. Herhangi bir böbrek hastalığı tanısı almamış diyabetik gebelerde idrardan günlük 300 mg'dan fazla albümin atılıması diyabetik nefropati tanısında önemli bir bulgudur. 30-300mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüriyi gösterir. HBA1c düzeyi yükseldikçe diyabetik nefropati riski artmaktadır. Diyabetik nefropatili gebelikte; Preterm doğum, İntrauterin büyüme kısıtlanması sık görülür. Gebelerde nefropati, hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski yükselir (26). Nefropati gebelikte prognozu olumsuz yönde etkiler ancak gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (27).

→ Diyabetik Nöropati

GDM'li hastalarda diyabetik nöropati oldukça nadir görülür fakat gelişirse sekel bırakabilecek önemli bir komplikasyondur. GDM'de hiperglisemi vasküler direncin artmasına ve sinir hipoksisine neden olur, glisemik kontrol sağlanarak bu komplikasyonun önüne geçilebilir. Diyabetik nöropatide etkilenen sinirlere bağlı belirtiler (diabetik gastroparezi) görülebilir (28).

→Diyabetik Retinopati

DM'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati; önlenebilir ve tedavi edilebilir en önemli körlük sebeplerinden biridir. Mikroanevrizma, eksudasyon gibi kliniği olan nonproliferatif evre, ardından iskemi, neovaskülerizasyon gibi kliniğin ilerlediği proliferatif evre olarak 2 evreden oluşur. Hiperglisemi kontrol altına alınmazsa retinopati seyrini ağırlaştırabilir (29).

→Obezite

GDM'de kontrol altına alınamayan kan şekerleri, maternal obezitenin gelişmesine; buna bağlı olarak gestasyonel hipertansiyon risk artışına, fetal büyümenin hızlanmasına, enstrümental doğum oranın artmasına ve bebekteki obezite riskinin artmasına sebep olur.

9.1.16. GDM'nin Fetal Komplikasyonları

→Makrozomi ve LGA (Large for Gestational Age)

Makrozomi; doğum haftasından bağımsız olarak doğum kilosu >4000 gram üstü (bazı kaynaklara göre >4500 gram) doğan bebek tanımıdır. Doğum kilosunun gestasyonel haftaya göre 90'ıncı persantil üzerinde olması large for gestational age; gebelik yaşına göre büyük (LGA) fetüs olarak tanımlanır. Diyabetik anne bebeklerinde makrozomi görülme oranı 25-40% kadar yüksektir (3). Glikoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu arttırır, büyüme hormonlarını uyarır ve sonuçta makrozomiye neden olmaktadır. Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi,

brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asifiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle bu gebelerde sezaryen ile doğum oranı da artmıştır. Tahmini fetal ağırlığı 4000 gram ve daha fazla olan GDM hastalarına planlı sezaryen ile doğumun olası risk ve faydaları ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır (4, 14).

→İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı ve SGA (Small for Gestational Age)

Bebeğin doğum kilosu; perinatal morbidite ve mortaliteye etkileyen faktörlerden biridir. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR) bebekler düşük doğum ağırlığı ile (<2500 gram) doğarlar. Doğum ağırlığının gestasyonel haftaya göre 10 persantil altında kalmışsa SGA yani small for gestational age; gebelik yaşına göre küçük fetüs tanımı kullanılır. GDM'li anne bebeklerinde bu tarz gelişim kısıtlılığı gelişebilir. Gebelikten önce diyabet tanısı almış kadınlarda SGA ve IUGR görülme sıklığı sağlıklı gebelere göre daha fazladır.

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara sahip diyabetik gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak IUGR ve SGA daha sık görülmektedir. Gelişim kısıtlılığının komplikasyonu olarak; doğumda asfiksi gelişmesi, mekonyum aspirasyon sendromu, pulmoner hemoraji, hipoglisemi gelişebilir (3,30).

→Polihidroamnios / Oligohidroamnios

Diyabet tanısı almış gebelerin %10-20 gibi bir oranında polihidroamniyoz gelişmektedir.

Diyabet tansı alanlar sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, diyabetlilerde polihidroamnios görülme sıklığı 30 kat artmıştır. GDM'li gebelerde maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye yol açar. Bu durum fetusta poliüri ve glikozüriye sebep olur. GDM'li gebelerde polihidroamniosun mekanizması düşünülmektedir. Preterm eylem; erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablatio plasenta riskini arttırır.

→Preterm Eylem

Pregestasyonel diyabet tanısı almış olan gebelerde preterm doğum eylemi daha sık görülür ve buna bağlı prematür doğum oranı da daha sık görülür. Preterm

infantlar, prematürite ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yüksek risk altındadır ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları daha yüksektir.

Preterm eylemdeki GDM'li gebeye hiperglisemi, hiperinsülinemi gibi yan etkilerinden dolayı tokolitik olarak betamimetik ajanlar kullanılmamalıdır. Preterm doğum eylemi nedeniyle karşılaşılabilecek respiratuar distress sendromu (RDS) gibi neonatal komplikasyonlardan kaçınmak adına akciğer maturasyonu için glikokortikoid uygulanması gerekebilir. Glikokortikoid uygulanması nedeniyle gebede insülin ihtiyacının artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3, 21).

→Ölü Doğum

Aşikar diyabet tanısı alan gebeler GDM tanısı almış gebelere göre ölü doğum yapma ihtimali daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda GDM tanısı almış, diyet ile glisemik kontrol sağlanabilmiş gebelerde ve sadece postprandiyal hiperglisemisi olan gebelerde sağlıklı gebelere göre fetal ölüm oranı artmamıştır. Ancak açlıkta ölçülen kan şekeri değerleri 105 mg/dl ve üzeri gestasyonel diyabette aşikar diyabet tanısı alan gebelere benzer şekilde açıklanamayan ölü doğum oranı daha yüksektir (18).

→Spontan Abortus

Yapılan bazı çalışmalarda spontan abortus nedeni olarak perikonsepsiyonel dönemde yetersiz glisemik kontrol ve ilk üç aylık dönemde ilişkili olduğu bulunmuştur (3). Yani pregestasyonel diyabet 1.trimester gebelik kaybı ile daha çok ilişkilidir (18).

9.1.17. Obstetrik Komplikasyonlar

→Omuz Distosisi

Omuz distosisi doğum eylemindeki gebede fetal baş çıktıktan sonra omuzların pelviste takılı kalması durumudur. GDM'li gebede maternal obezite, makrozomi, gebelikte aşırı kilo alımı gibi sebepler nedeni ile omuz distosisi görülebilir. Buna rağmen omuz distosisi gerçekleşen doğumların yarısında bebek <4000 gram altındadır çünkü önceden öngörülemeyen ve engellenemeyen bir obstetrik acil

durumdur. En sık fetal komplikasyonu geçici brakial pleksus hasarı, klavikula ve humerus kırığı ve asfiksidir (3).

→Sezareyen ile Doğum

GDM'ye bağlı olarak makrozomi, prezentasyon anomalileri nedeniyle sezaryen ile doğum ve müdaheleli doğum oranları artmıştır. ACOG; GDM'li gebelere yapılan ultrasonda tahmini fetal ağırlığı 4000 g üzerinde ölçülen fetuslara sezaryen önermektedir.

Yapılan çalışmalarda ultrason ölçümlerinde tahmini fetal ağırlık >%90 persentil ve <4250 gram olduğunda doğum indüksiyonu, tahmini doğum ağırlığı >90 persentil ve >4250 gram olduğunda elektif sezaryen uygulandığında, sezaryen oranlarında önemli bir artış olmadan omuz distozisinin önemli ölçüde azaltılabildiği gösterilmiştir (4, 18).

9.1.18. Yenidoğanda Görülen Komplikasyonlar

GDM'li anne bebeğinde neonatal dönemde perinatal mortalite riski genel obstetrik populasyona göre 2 kat artar. Plasental yetmezlik nedeniyle gelişen hipoksiye karşı eritropetin üretimi artar bu sebeple polisitemi daha sık görülür. Ayrıca bu eritrositler doğumdan sonra yıkılınca hiperbilirubinemiye sebep olur. Doğumdan sonra anneden bebeğe glikoz transferinin durması sebebiyle neonatal hipoglisemi sık görülür. Hiperglisemi görülme oranı artar. Ayrıca iri bebek, ketoasidoz, konjenital anomaliler, preterm doğum, respiratuar distress sendromu, dehidratasyon, hipomagnezemi, diyabetik anne bebeklerine özgü hipertrofik kardiyomiyopati, ilerleyen yaşlarda da öğrenme güçlükleri, çocuklukta obezite ve daha sonraki dönemde tip II diyabet görülme oranlarının diyabetik anne bebeklerinde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (3). Bu komplikasyonlar yenidoğan yoğun bakıma girme oranını arttırır.

Tablo 6: GDM'de Görülebilecek Fetomaternal Kısa ve Uzun Dönem Riskler Tablosu

Komplikasyon	Maternal	Neonatal
Kısa Dönem	Preeklempsi Gestasyonal Hipertansiyon Hidroamnioslar Üriner/Vajinal Enfeksiyonlar Müdaheleli Doğum Travmatic Doğum/Sfinkter Hasarı postpartum Kanama/Atoni	Uzamış Doğum Eylemi Ölü Doğum Preterm Doğum Konjenital Malformasyonlar Makrozomi Kardiyomiyopati Doğum Travması (Omuz Distosisi, Brakial Pleksus Hasarı, Klavicula kırılması) Hipoglisemi Hiperbiluribinemi Respiratuat Distress Sendromu
Uzun Dönem	GDM Tekrarlama Riski Tip 2 DM gelişme riski Hipertansiyon Dislipidemi Kronik Böbrek Hastalığı	Metabolik Sendrom Çocukluk Çağı Obezitesi Hiperaktivite Sendromu Kardiyovaskuler Hastalık Riski Otizm Spektrum Bozukluğu

Tablo 7: Diyabetik Anne Bebeklerinde görülen bazı konjenital anomaliler

Kardiyak anomaliler	• Atrial septal defekt • Ventriküler septal defekt • Büyük damarların transpozisyonu • Aort koarktasyonu • Fallot tetralojisi • Trunkus arteriozus • Dekstrokardi • Kardiomegali
Santral sinir sistemi anomalileri	• Nöral tüp defektleri • Anensafali • Holopresensefali
Renal anomaliler	• Hidronefroz • Renal agenezi • Uretral duplikasyon
Gastrointestinal anomaliler	• Duodenal-anorektal atrezi • Omfalosel
Spinal anomaliler	• Kaudal regresyon sendromu • Sakral agenezi

9.1.19. Doğum Zamanının Belirlenmesi (16)

●Diyet ve egzersiz ile kontrol altındaki GDM'de: Takibi normal sağlıklı gebeler gibi yapılır. Fetomaternal herhangi bir sıkıntı gelişmezse 39+0 ila 40+6 haftalar arasında

doğurtulur.

●Diyet ve egzersiz ile kontrol altındaki pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM)'de: Fetomaternal herhangi bir sıkıntı gelişmezse 39+0 ila 39+6 haftalar arasında doğurtulur.

●İnsülin ile kontrol altındaki GDM veya İnsülin ile kontrol altındaki PGDM'de: 38+0 ila 39+6 haftalar arasında doğum önerilir.

●Kontrol altına alınamayan GDM, Kontrol altına alınamayan PGDM veya fetomaternal komplikasyonlar varlığında: 36+0 ila 38+6 haftalarda doğum önerilir. Fetomaternal herhangi bir komplikasyon gelişirse, özellikle vaskülopati, nefropati, hiperglisemi ve ölü doğum öyküsü olanlarda, gerekli taktirde prematürite riskleri ile ölü doğum arasındaki riskler dengeli bir şekilde değerlendirilerek daha erken de doğum zamanı planlanabilir.

Son yapılan çalışmalara göre insülin tedavisi alan GDM'li hastalara indüksiyon ile doğum yaptırıldığı zaman sezaryen oranlarında oldukça azalma saptanmıştır. İstatistiksel verilere göre GDM'li hastaların 38-39. gebelik haftasında doğum yapmaları sezaryen oranlarını arttırmaksızın, tüm perinatal mortaliteyi azaltmaktadır. Ayrıca insülin tedavisi alan GDM'li hastalara 40 hafta ve üzeri bekleme tedavisi uygulanan grubun %10'unda omuz distosisi saptanırken; 38-39 haftada indüksiyon uygulanan grupta %1,4 oranında omuz distosisi saptanmıştır.

9.1.20. Aktif Doğum Eylemindeki GDM'li Gebe Takibi

Aktif doğum eylemi başlayınca saatlik parmak ucu kan şekeri takibi yapılır. Glikoz düzeyi <70 mg/dL altına düşmemesi önemlidir. Kan şekeri 70-100 mg/dL bandında tutulmalıdır. Gebe travayda, aktif doğum eylemindeyken veya kan şekeri 70'in altına düştüğünde %5'lik deksroz takılır ve yaklaşık 100 mg/dl'lık bir glukoz düzeyi elde etmek için 100-150 mL/st hızında verilir. Gerekirse kristalize insülin katılmış mayii saatte 100cc intravenöz infüzyon gidecek şekilde takılır (21).

9.1.21. Doğum Sonrası Takip

Gebelikte insülin tedavisine başlanan hastada doğumdan sonra insülin dozları yarıya düşürülebilir. 1 veya 2 hafta kullandıktan sonra kesilebilir veya doğumdan sonra kan şekerleri düzeylerine göre direkt olarak kesilebilir (16).

TEMD ve ADA'ya göre laktasyon direk olarak başlatılmasının glisemik kontrolü sağlamada katkısı olacağını belirtmişlerdir. TEMD'ye göre doğumdan sonraki 6-12. Hafta arasında, ADA'ya göre ise 4-12. Haftalar arasında tekrar OGTT yapılmalı ve gebe olmayan bir kadın gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü olan hastalarda ilerleyen yıllarda tip 2 DM gelişme riski yüksek olması nedeniyle 1-3 yılda bir diyabet taraması önerilmektedir (2).

9.2.KİSSPEPTİNLER

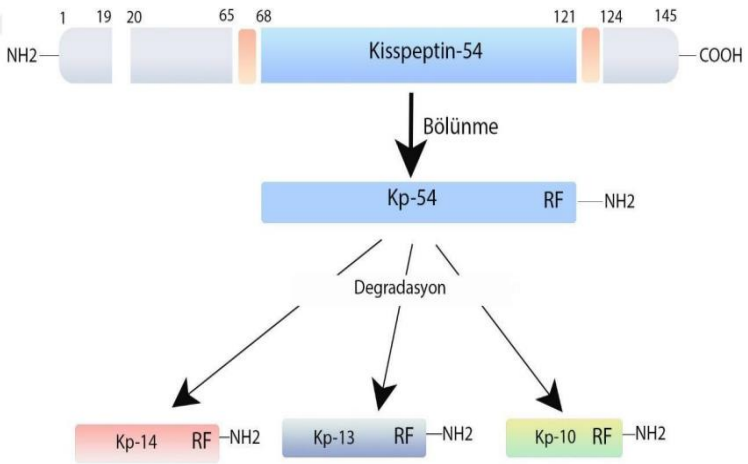
Kisspeptinler, Kiss-1 geninde 1q32 kromozomundan kodlanan RF-amid yapıda nöropeptid ailesidir. RF-Amidler C-terminal'de arjinin-fenilalanin (Arg-Phe-NH2) dizilerinden oluşan nöropeptidlerdir. Yapılan çalışmalarda RF-amid şeklinde olmadan sentetik olarak üretilen kisspeptitlerin reseptör yanıtı vermediği gösterilmiştir. Bu bulgular reseptör yanıtı ve reseptöre bağlanma için C-terminal kısmının gerekli olduğunu göstermektedir (31).

Kiss kelimesindeki "ss" harfleri süpresör sekansı yani süpresör diziyi ifade etmektedir ve bu gen bölgesi Pensilvanya'nın çikolatası ile meşhur Hershey şehrinde keşfedildiği için bölgenin ünlü Kiss çikolatasından esinlenerek "Ki" ön eki getirilmiş ve Kiss-1 geni olarak adlandırılmıştır.

Kiss-1 geni ilk olarak tümör metastaz suppressor geni olarak tanımlanıp; bu genin 54 amino asitlik ürünü olan metastinin (aka kisspeptin54) meme kanseri ve melanom metastazını baskıladığı keşfedilmiştir. Kisspeptinler GPR- 54 reseptörüne bağlanıp aktive ederek hücresel motilite ve proliferasyonu azaltması ile keşfedilmiştir (12). GPR54 sinyal sistemi migrasyonu önler bu sebeple kisspeptin-54 metastin olarak da adlandırılmaktadır. Kisspeptinlerin anti-metastatik özellikleri vardır.

Kiss-1 geninin ilk ürünü 145 amino asitten oluşan bir peptittir. Bu peptit ilk olarak kisspeptin-54'e dönüşmektedir. Kisspeptin'in GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve intrasellüler inozitol trisfosfat ve Ca+2 konsantrasyonu artar, ekstrasellüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK) ve p38 mitojen aktiveli protein kinaz (p38 MAPK) yolu aktive olur.

Daha sonraki çalışmalarda kiss-1 geninin ürünü olan kisspeptin-54'ün daha kısa fragmanlarının da olduğu saptanmıştır; ilk olarak kisspeptin-54, kisspeptin-54'den de daha sonra kisspeptin-10, kisspeptin-13 ve kisspeptin-14 kısa formları oluşur. Bunlar kisspeptinin 4 biyoaktif formudur ve son ekleri içerdikleri aminoasit sayısını belirtir. Dolaşımda en fazla bulunan tipi kisspeptin-54'tür. Kisspeptinler arasında fizyolojik etkileri açısından en güçlü reseptör etkisi olan kisspeptin parçasının Kisspeptin-10 olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur (31).



Şekil 3: KISS1 Geni Tarafından Kodlanan Ana Peptitler

Kisspeptin-10'un, erken plasentadaki trofoblast migrasyonunu inhibe ettiği fakat proliferasyon üzerine herhangi bir olumsuz etkiden bahsedilmemiştir. Kollajenaz aktivitesindeki azalmanın Kisspeptin-10 tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada kisspeptin-10 tedavisi ile primer trofoblast hücrelerinde MMP-2 ekspresyonunu azaldığı ve trofoblast hücrelerinin migrasyon kapasitesin scratch-migrasyon testi kullanarak göstermiştir. Kisspeptin-10'un,

MMP-1, 3, 7, 9, 10 ve 14'ün yanı sıra Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü ‘‘Vascular Endothelial Growth Factor’’ (VEGF) ekspresyonunu inhibe ettiğini ve primer trofoblast hücrelerinde metalloproteinaz 1 ve 3'ün doku inhibitörlerinin ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir, Kisspeptin, trofoblast proliferasyonunda yer alan sinyal proteinlerinden kollajenazların, matris metalloproteinazların ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün aktivitesini azaltır (32).

Kisspeptinler; biyolojik etkilerini G Protein Kaplı Reseptör-54 (GPR-54) diğer ismiyle KISS1-reseptor (KISS1R) adı verilen reseptör aracılığı ile yaparlar. KISS-1R ek olarak AXOR-12 CPPB1, HoT7T175 veya HH8 olarak da adlandırılır. KISS-1R geni protein kodlayan 5 ekzondan oluşur ve 398 aminoasit içerir (33).

Kisspeptinlerin hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan G-protein bağlı reseptör 54 (GPR54) reseptörlerine bağlanmaları sonucunda GnRH salınmasını sağlarlar. GnRH, reseptörlerine bağlanarak hipofizden gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımını gerçekleştirir. Yani puberte başlangıcında ve üreme fonksiyonlarında da kisspeptinlerin yeri vardır (12).

Kisspeptin fragmanları arasında en fazla amino asit dizisine sahip olan kisspeptin-54 ün intravenöz infüzyonu ile erkeklerde plazma LH seviyelerinde iki kat, FSH da %18 ve testosteron seviyelerinde %13 lük artış gözlenmiştir. Kadınlarda ise kisspeptin-54 ün derialtı enjeksiyonu ile LH da 7 kat daha fazla ve preovulatuar fazda daha belirgin olmak üzere hem LH hem de FSH düzeylerinde artma gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalar GPR-54 reseptöründeki mutasyonların idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme (HH) yol açtığını göstermiştir.

Çeşitli deney hayvanı modellerinde pubertede, hipotalamustaki Kiss-1 ve GPR54 genlerinin transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Örneğin GPR54 geninin mutasyonu ile farelerde pubertenin başlamadığını gözlemlemişlerdir (31).

Beynin GnRH salınımını kontrol eden Arcuat nükleus, periventriküler nükleus (PeN) ve anteroventralperiventriküler nükleus (AVPV) bölgelerinde Kiss-1 mRNA’larının sentezlendiği yapılan in situ hibridizasyon çalışmalarında keşfedilmiştir.

Gonadal steroid düzeylerindeki değişimlere cevap olarak özellikle östradiol uyarısı ile arcuat nükleusta Kisspeptinin inhibisyonu periventriküler çekirdekte ise aktivasyonu izlenmiş. Ayrıca ovulasyon öncesi dönemde de benzer şekilde LH piki anında arcuat nükleusta Kisspeptin nöronlarının baskılandığı, periventriküler çekirdekte ise aktive olduğu tespit edilmiş böylece arcuat nükleusun Kisspeptin aracılığıyla negatif feedback mekanizmalarında periventriküler çekirdeğin ise pozitif geribildirimlerde rol oynadığı ortaya konmuştur. Anteroventral periventriküler çekirdekteki Kisspeptin nöronları LH pulsatilitesiyle alakalı sinyalleri gönderir ve neredeyse erkek beyninde hiç bulunmamaktadır. Kisspeptin-54'ün menopoz öncesi kadın deneklerine subkutan olarak verildiğinde plazma LH seviyesinde artış izlenmiştir (12). Kisspeptin-54 ile ilgili yapılan bir çalışmada ayrıca PCOS (polikistik over sendromu) hastalarında özellikle seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (34).

İnsanlarda, GPR54 reseptörünün özellikle plasenta, hipofiz, pankreas ve medulla spinaliste yüksek oranlarda eksprese edildiğinin görülmesinden dolayı endokrin fonksiyonları olabileceği düşünülmüştür.

Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptin'in ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. İnsan over dokusunda kiss1 mRNA'larına granüloza hücre tipinde rastlanmıştır. İnsan over dokusunda korpus luteumda, teka hücrelerinde, oositlerde, stroma ve epitel hücrelerinde KISS1 mRNA eksprese edilmektedir. Bununla birlikte Kisspeptin AMH seviyesini arttırarak foliküllerin FSH'ya duyarlılığı üzerinde etkinlik gösterebilmektedir.

Özetle kisspeptinler gebe olmayan kadın ve erkeklerde de seztezlenirler ve puberte başlangıcında, puberte yaşının belirlenmesinde, GnRH salınımında ve ovulasyonda da etkili bir nöroprotein ailesidir.

9.2.1. Gebelikte Kisspeptin Sentezi

Yapılan Northern Blot Hibridizasyon çalışmalarında Kisspeptin'in santral sinir sistemi (SSS), testis, overler, pankreas, intestin, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve de en fazla gebelikte plasentada üretimi gerçekleşir (35). Gebelik döneminde kisspeptinlerin majör kaynağı plasentadır.

Hamile olmayan kadınlarda ve erkeklerde ortalama kisspeptin düzeyi 1,3 pmol/L olarak bulunmuştur. Gebelik döneminde ise gebelik süresi ilerledikçe anne kanınından alınan plazma örneğinde kisspeptin düzeylerinde anlamlı artış olur. Hamileliğin ilk trimesterinde maternal plazmadaki ortalama kisspeptin düzeyi 1230 pmol/L yani 900 kat artış, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise 9590 pmol/L yani 7000 kat artış olarak saptanmıştır. Doğumu takiben 5. günde ise plazma kisspeptin seviyesinin normal düzeye (7,6 pmol/L) döndüğü bildirilmiştir (36).

Kiss1R; gebeliğin ilk zamanlarında villöz sinsityotrofoblastlarda ve plasentanın gelişimi esnasında villöz sitotrofoblastlarda eksprese edilir. Ayrıca Kiss1R, KISS1 ekspresyonunun tespit edilmediği yerler olan ekstravillöz trofoblastlarda da bulunur (10).

Gebelikte plasenta kisspeptinlerin ana kaynağıdır. Büyüme hormonu gibi davranarak trofoblastların implantasyonunu ve invazyonunu düzenlediği varsayılmaktadır. Sağlıklı gebelikler ile gestasyonel trofoblastik hastalıkların karşılaştırıldığı bir çalışmada plasental ve serum kisspeptin seviyelerinin gestasyonel trofoblastik hastalıklarda sağlıklı gebeliklere göre daha fazla olduğu izlenmiştir (10).

Kisspeptinlerin trofoblastik invazyon ile ilişkili olduğunun düşünülmesi nedeniyle plasental disfonksiyon nedeniyle oluşan, plasentayı etkileyen plasenta previa, hipertansiyon, preeklempsi, GDM, tip 2 DM gibi hastalıklarda plasental kisspeptin düzeyinin sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı derece düşük saptandığı gösterilmiştir. Ektopik gebelik durumunda da kisspeptin düzeyinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34,37).

Maternal kisspeptin düzeylerinin gebelik yaşı ve fetal canlılığın devamı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların

küretaj materyali ile tekrarlayan gebelik kaybı olmayıp istemli küretaj gerçekleştirilen hastaların küretaj materyalini karşılaştırmış ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda desidual kisspeptin ekspresyonunun azaldığı da gösterilmiştir.

Kisspeptin proteini ile ilgili yapılan IVF çalışmalarında HCG yerine kullanılan ekzojen kisspeptinin LH pikini sağladığı, uygulamadan 36 saat sonra sonra oosit maturasyonu izlendiği ve daha az oranda OHSS geliştiği raporlanmıştır (8).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus; ilk kez gebelikte tanı alan, pankresın beta hücrelerinden insülin salınımının yetersizleştiği ve periferal insülin direnci ile seyreden bir glikoz metabolizma bozukluğudur. Yapılan çalışmalarda GDM'li gebelerin GDM tanısı almamış sağlıklı gebelere göre serum kisspeptin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Farklı bir çalışmada kisspeptin ile uyarılan pankreasın beta hücrelerinin maternal periferik insülin direncini daha iyi kompanse edebildiği ancak KISS1R sinyal bozukluğu olan gebelerde glikoz tolerans bozukluğu meydana gelmiştir. Obez ve obez olamayan gebeler arasında yapılan bir çalışmaya göre de obez kadınların serum kisspeptin seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışma kisspeptin ile BMI, HOMA-IR, ghrelin ve leptin arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışma GDM patofizyolojisinde obezite ile ilişki hormonların ve laktojenik hormonların periferal kisspeptin sinyalizasyonunu etkilediğini destekliyor. KISS1R antogonisti kullanılan gebe farelerde yapılan bir çalışmada GSIS (Glucose-stimulated insulin secretion) salgılanmasının azaldığı ve glikoz tolerasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, pankreastaki beta hücreleri tahrip edilen gebe farelerin glikoz tolerasyonun bozulduğu ve postprandiyal 30. dakikadaki insülin sekresyonunu azalttığı saptamışlardır. Bu çalışma ile Kisspeptin-KISS1R sinyalizasyonun hamilelikte glikoz hemostazının sağlanmasında önemi vurgulanmıştır. Aynı zamanda erkek ve dişi fareler karşılaştırıldığında kisspeptin obezite üzerine ve glikoz hemostazı etkileri arasında seksüel farklılıklar olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda glikozla uyarılan insülin sekresyonunda, insülin direncinde, iştahın düzenlenmesinde kisspeptinlerin rolü vardır. Kisspeptin sinyal bozukluğu olan hamile kadınlarda iştah artışı, kilo alımı ve bozulmuş glikoz toleransına bağlı GDM gelişebilir (34).

Kisspeptinler aynı zamanda pankreasın B hücrelerine de etki eder. Kisspeptin gebelikte beta hücrelerinin adaptasyonunda büyük rol oynar. Hem kisspeptin hem de reseptörünün pankreasın beta hücrelerinde bulunması ve sentezlenmeleri insülin sekresyonunundaki ve glikoz hemostazındaki rolünü desteklemektedir. In-vitro olarak yapılan çalışmada glikoza bağımlı insülin sekresyonunda Kisspeptin-10 ve Kisspeptin-13'ün 20 mmol/L glikoz varlığında pankreas adacıklarına direk etki ederek insülin sekresyonuna direk etki ettikleri gösterilmiştir (34). Ancak yapılan başka çalışmalarda Kisspeptin-10'un insülin seviyelerini doza bağımlı olarak arttırdığı, Kisspeptin-13'ün ise insülin düzeylerini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Ayrıca Kisspeptin-54 verildiğinde ise glikoza bağlı insülin sekresyonunda artış gözlenmiştir. Bu durumun tam tersi olarak kanda glikoz seviyesi azaldığında ise Kisspepin-13 ve Kisspeptin-54'ün insülin salınımını azalttığı keşfedilmiştir, bu çalışmada ayrıca Kisspeptin-13'e özgü olarak glikoz, arjinin ve exendin-4 ü selektif olarak inhibe ettiği ancak somatostatin ve glukagon sekresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (34). Yapılan başka bir çalışmada gebe farelerin dolaşımında kisspeptin seviyeleri belirgin bir şekilde artarak pankreasın beta hücrelerinin GPR54 aktivasyonunu uyararak daha fazla insülin salgılanmasına sebep olmuştur. Benzer bir çalışmada GPR54 blokajı yapılan farelerde glikozun indüklediği insülin sekresyonunun bozulduğu ve bu nedenle özellikle yemekten sonraki ilk 30 dakika içindeki kan şekeri seviyeleri yükselmiştir. Kan glikoz düzeyi kontrolü sağlayamayan farelere ekzojen olarak kisspeptin verildiğinde ise insülin seviyeleri artmıştır ve kan glikoz düzeyi normal aralıklara gerilemiştir (38).

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi 30.11.2023 Tarih ve 303679-119/23 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tek merkezli prospektif kontrollü bir çalışma yapılmıştır.

Kliniğimizde takip edilen 18-45 yaş aralığında, tek basamaklı tanı kriterlerine göre 24-28. haftalarında OGTT yapılarak Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı almış ve kontrol grubu olarak GDM tanısı almamış sağlıklı gönüllü, son adet tarihine göre hesaplanan gebelik haftası 35 üzerinde olan doğuma gelen 87 gebe çalışma hakkında bilgilendirilerek ve onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

1)Grup Kontrol (Gestasyonel Diyabet tanısı almayan): 45 gebe
2)Grup GDM (GDM tanısı alan): 42 gebe

Çoğul gebelikler, <18 ve >45 yaşında, pregestasyonel diyabetes mellitus tanısı olanlar, maternal kan glikoz seviyesini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü (steroid vb.) ve ek hastalık varlığı (cushing sendromu, hipertiroidi, adisson hastalığı, karaciğer/böbrek hastalıkları vb.) çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar, olgu kabulünde çalışmaya katılmayı reddeden olgular da çalışma dışına alınmıştır. Kan numunesi alım, transferi ve saklanma koşulları uygun olmayan kan örnekleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Olgulara ait demografik veriler (Yaş, gravida, parite, obstetrik öyküsü, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası gebeler sorgulanarak belirlendi. Hastaların vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü. Body Mass Indeksleri (BMI) belirlendi. GHT, preeklempsi gelişip gelişmediği, GDM tedavi protokolü uygulananların (diyet, medikal) tedavi protokolleri kaydedildi. Hastaların obstetrik ultrasonografileri yapıldı. Fetal biyometrik ölçümler AFİ, bebeğin tahmini ağırlığı kaydedildi.
Olguların HbA1c değer ölçümü için venöz kan alınarak biyokimya laboratuarına gönderildi. Sonucu hastane işletim sisteminden kontrol edilerek kaydedildi.

Doğum şekli (normal doğum, sezaryen), sezaryen endikasyonları (fetal disstres, ağır preeklempsi, makrozomi, maternal endikasyon, geçirilmiş uterin cerrahi, plasenta dekolmanı, plasenta previa, ilerlemeyen travay) kaydedildi.

Doğum sonrası bebeklerin cinsiyeti, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi.

Kisspeptin düzeyleri için olgulardan alınan 2 mL venöz kan örneği, hastaların yatış barkodları yapıştırılmış aprotinin içeren EDTA'lı tüplere koyuldu. Materyal taşıma kutusu ile hastanemiz merkez biyokimya laboratuarına götürüldü. Plazma eldesi için tüpler 2 saat oda havasında veya gece boyunca 4.C'de saklandıktan sonra 1000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı. Analiz gününe kadar -20 ve -80 C'de saklandı. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında hastanemiz biyokimya kliniğinde çalışan yardımcı araştırmacı tarafından maternal serum kisspeptin düzeyleri kisspeptin-Elisa kiti (Product No:SEC559Hu, Cloud-Clone Corp. Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Kisspeptin 1 (KISS-1), CLOUD-CLONE CORP. (CCC, USA)) kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği gibi biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

10.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

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, iki grup için normal dağılım gösteren değişkenlerde "Bağımsız Örneklem T-Testi", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "Mann Whitney U-Testi", 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 bulunan ölçümlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc Tukey veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde de "Pearson veya Spearman's Korelasyon Analizi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Pearson veya Spearman's Korelasyon Analizinde; değişkenler arasındaki ilişkin anlamlı çıkması sonucunda bakılan korelasyon katsayısının pozitif olması değişkenler arasında pozitif yönlü, negatif olması ise ters yönlü doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Korelasyon katsayısının değer aralıkları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir;

Korelasyon katsayısı;

0,00-0,29 arasında olması ilişkin zayıf,

0,30-0,49 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin düşük,

0,50-0,69 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin orta,

0,70-0,89 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetli ve

0,90-1,00 arasında olması iki değişken arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olduğunu göstermektedir.

11. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Bulgular Tablo 1: Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler (N=87)	**n (%)**	**Ortalama±SS**	**Medyan (Min-Max)**
Grup			
Kontrol	45 (51,7)		
GDM	42 (48,3)		
Diyet	25 (59,5)		
İnsülin	17 (40,5)		
Yaş (yıl)		30±5,5	30 (20-42)
Gravide		2,4±1,6	2 (1-8)
Parite		1,2±1,3	1 (0-5)
Gestasyonel haftası (hf)		38,2±1,5	38 (34-41)
Prepartum Kilo (kg)		71,2±13,8	70 (50-120)
Doğum BMI		31,5±5,8	30,8 (20,9-51,2)
Kilo farkı (kg)		11,9±7,6	10 (-6-39)
BMI farkı		4,2±2,9	3,6 (-2,2-15)
Kisspeptin düzeyi (pg/mL)		175,3±89,6	170,3 (15,2-406,6)
HbA1c %		5,4±0,6	5,4 (4,6-7,2)

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 87 gebe hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Bulgular Tablo 1'de yer almaktadır.

Bulgular Tablo 2: Kontrol ve GDM Grubunun Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler (N=87)	Kontrol G. (n=45)		GDM (n=42)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	**29±4,9**	**29 (20-40)**	**31±5,8**	**32 (20-42)**	**0,024**
Gravide	2,2±1,3	2 (1-6)	2,7±1,8	2 (1-8)	0,152
Parite	0,9±0,9	1 (0-4)	1,5±1,5	1 (0-5)	0,087
Gestasyonel haftası (hf)	38,4±1,3	38 (35-41)	38±1,7	38 (34-41)	0,210
Prepartum Kilo (kg)	70±12,6	70 (50-110)	72,6±15	70 (50-120)	0,451
Doğum BMI	30,4±4,2	30,4 (20,9-38,6)	32,7±6,9	31,2 (22-51,2)	0,062
Kilo farkı (kg)	11,1±7,3	10 (-1-30)	12,7±7,9	11 (-6-39)	0,219
BMI farkı	3,7±2,7	3,3 (-2,2-11,5)	4,7±3	4,1 (-2,2-15)	0,077
Kisspeptin düzeyi pg/mL	178,5±87,5	179,5 (15,2-402,7)	172±92,7	160,5 (16,1-406,6)	0,736
HbA1c %	**5±0,4**	**4,9 (4,6-5,7)**	**5,7±0,5**	**5,8 (4,9-7,2)**	**<0,001**

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu ve diyabetik gebelerin demografik ve klinik bulguların dağılımı Bulgular Tablo 2'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde iki grup arasında yaş ve HbA1c ölçümleri dışındaki tüm demografik ve klinik bulgularda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. Yaş ve HbA1c ölçümlerinde istatistiksel açıdan farklılık görülürken ($p<0,05$) diyabetik gebelerin yaşının ve HbA1c seviyesinin normal gebelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Bulgular Tablo 3: GDM ve Kontrol Grubunun Obstetrik Komplikasyon Dağılımı

Değişkenler (N=87)	Kontrol (n=45)	GDM (n=42)	p-değeri
	n (%)	n (%)	
Obstetrik komplikasyon	4 (8,9)	6 (14,3)	0,512
GHT	1 (2,2)	2 (4,8)	
Preeklempsi	3 (6,7)	4 (9,5)	

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu ve diyabetik gebelerde görülen komplikasyonların dağılımı Bulgular Tablo 3'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde iki grup arasında görülen komplikasyonlar bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Bulgular Tablo 4. GDM ve Kontrol Grubunun Doğum Şekli ve Sezaryen Nedenlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=87)	**Kontrol (n=45)**	**GDM (n=42)**	**p-değeri**
	n (%)	**n (%)**	
Doğum şekli			0,500
NSD	20 (44,4)	14 (33,3)	
Primer CS	9 (20)	12 (28,6)	
Eski CS	16 (35,6)	16 (38,1)	
Sezaryen nedeni			0,675
Geçirilmiş Uterin Cerrahi	15 (60)	14 (50)	
Makrozomi	1 (4)	0 (0)	
Dekolman	1 (4)	1 (3,6)	
Fetal Disstres	6 (24)	10 (35,7)	
İlerlemeyen Travay	1 (4)	1 (3,6)	
Maternal Endikasyon	1 (4)	0 (0)	
Plasenta Previa	0 (0)	1 (3,6)	
Ağır Preeklempsi	0 (0)	1 (3,6)	

Çalışma kapsamındaki kontrol ve diyabetik gebelerin doğum şekli ve sezaryen nedenlerinin dağılımı Bulgular Tablo 4'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında doğum şekli ve sezaryen nedenlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Bulgular Tablo 5: GDM ve Kontrol Grubu Bebeklerinin Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler (N=87)	Kontrol G. (n=45)			GDM (n=42)			p-değeri
	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	n (%)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
AFİ							**0,007**
Normal	**39 (86,7)**			**24 (57,1)**			
Oligohidramnios	**1 (2,2)**			**6 (14,3)**			
Polihidramnios	**5 (11,1)**			**12 (28,6)**			
Fetal gelişim							0,190
Normal	37 (82,2)			29 (69)			
IUGR/SGA	3 (6,7)			2 (4,8)			
Makrozomi/LGA	5 (11,1)			11 (26,2)			
Bebek cinsiyeti							0,210
Kız	22 (48,9)			14 (33,3)			
Erkek	23 (51,1)			28 (66,7)			
APGAR-1		**7,8±1**	**8 (5-9)**		**7,4±1**	**8 (4-9)**	**0,049**
APGAR-5		9,1±0,6	9 (8-10)		8,8±0,8	9 (5-10)	0,064
EFW		3364±468,3	3340 (2150-4250)		3311,7±607,5	3392,5 (1240-4650)	0,653
Fetal Disstres Gelişimi	5 (11,1)			10 (23,8)			0,200
Bebeğin YBÜ ihtiyacı	3 (6,7)			10 (23,8)			0,052

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu ve diyabetik gebelerin bebeklerine ilişkin demografik ve klinik bulguların dağılımı bulgular Tablo 5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde grup arasında bebeklerin amniyotik sıvı ölçümünde (AFİ) ve APGAR-1 skorunda istatistiksel açıdan farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabetik gebelerin bebeklerinin amniyotik sıvı ölçümünde oligohidramnios ve polihidramnios oranları normal gebelerin bebeklerinden daha yüksek oranda görülürken, APGAR-1 skorunun daha düşük olduğu görülmüştür.

Bulgular Tablo 6: GDM Grubunun Tedavi Protokolüne Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler (N=42)	GDM Diyet (n=25)		GDM İnsülin (n=17)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	**30±5,3**	**29 (20-40)**	**34±5,8**	**35 (20-42)**	**0,019**
Gravide	2,3±1,5	2 (1-6)	3,4±2	3 (1-8)	0,035
Parite	1,1±1,3	1 (0-5)	2,1±1,6	2 (0-5)	0,018
Gestasyonel haftası (hf)	38,4±2	39 (34-41)	37,3±1	37 (35-39)	0,008
Prepartum Kilo (kg)	70,8±15,2	68 (50-120)	75,2±14,7	75 (50-99)	0,157
Doğum BMI	32,3±6,7	31,1 (22-51,2)	33,4±7,4	33,2 (23,1-45,3)	0,618
Kilo farkı (kg)	13,2±6,8	11 (6-39)	11,9±9,3	10 (-6-35)	0,309
BMI farkı	4,9±2,8	4,5 (1,8-15)	4,5±3,4	3,2 (-2,2-11)	0,573
Kisspeptin düzeyi pg/mL	159,8±73,4	149,7 (24,5-306,6)	189,8±115,7	178,6 (16,1-406,6)	0,353
HbA1c %	5,6±0,3	5,7 (5-6,3)	5,9±0,6	5,8 (4,9-7,2)	0,160

Çalışma kapsamındaki diyabetik gebelerde; diyet önerilen ve insülin başlanan gebe gruplarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı Bulgular Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde diyabetik gebe grupları arasında yaş dışındaki tüm demografik ve klinik bulgularda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. İnsülin başlanan gebelerin yaşları diyet önerilen gebelerin yaşlarından daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$)

Bulgular Tablo 7. Kontrol ve GDM Gruplarında Kisspeptin Düzeyi ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Değişkenler		Kisspeptin düzeyi		
		Toplam (N=87)	**Kontrol G. (n=45)**	**GDM (n=42)**
HbA1c %	Korelasyon katsayısı	0,132	0,263	0,225
	p-değeri	0,292	0,145	0,200
Gestasyonel haftası (hf)	Korelasyon katsayısı	-0,126	-0,135	-0,132
	p-değeri	0,246	0,376	0,404
Prepartum Kilo (kg)	Korelasyon katsayısı	-0,016	-0,205	0,152
	p-değeri	0,886	0,177	0,336
Doğum BMI	Korelasyon katsayısı	0,034	-0,172	0,177
	p-değeri	0,751	0,259	0,262
Alınan Kilo farkı (kg)	Korelasyon katsayısı	0,189	0,053	**0,328**
	p-değeri	0,079	0,732	**0,034**
BMI farkı	Korelasyon katsayısı	**0,227**	0,131	**0,335**
	p-değeri	**0,035**	0,392	**0,030**
APGAR-1. dk	Korelasyon katsayısı	**0,228**	**0,330**	0,126
	p-değeri	**0,034**	**0,027**	0,427
APGAR-5. dk	Korelasyon katsayısı	**0,214**	0,220	0,204
	p-değeri	**0,047**	0,146	0,195

Değerlendirmeye alınan gebelerin kisspeptin düzeyleri ile demografik ve klinik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği korelasyon analizi sonuçları Bulgular Tablo 7'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tüm gebelerde kisspeptin düzeyi ile "BMI farkı", "APGAR-1" ve "APGAR-5" skorları arasında doğrusal yönde zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür. Kontrol grubu gebelerinde kisspeptin düzeyi ile "APGAR-1" skoru arasında doğrusal yönde düşük düzeyde, diyabetik gebelerde ise kisspeptin düzeyi ile "Kilo farkı" ve "BMI farkı" ölçümleri arasında da doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Bulgular Tablo 8. Kontrol Grubu, GDM Diyet ve GDM İnsülin Gruplarının Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler (N=87)	Kontrol G.1 (n=45)		GDM Diyet[2] (n=25)		GDM İnsülin[3] (n=17)		p-değeri	FARK
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)		
Yaş (yıl)	**29±5**	**29 (20-40)**	**30±5,3**	**29 (20-40)**	**34±5,8**	**35 (20-42)**	**0,003**	**1-3;2-3**
Gravide	**2,2±1,3**	**2 (1-6)**	**2,3±1,5**	**2 (1-6)**	**3,4±2**	**3 (1-8)**	**0,033**	**1-3**
Parite	**0,9±0,9**	**1 (0-4)**	**1,1±1,3**	**1 (0-5)**	**2,1±1,6**	**2 (0-5)**	**0,010**	**1-3;2-3**
Gestasyonel haftası (hf)	**38,4±1,3**	**38 (35-41)**	**38,4±2**	**39 (34-41)**	**37,3±1**	**37 (35-39)**	**0,005**	**1-3;2-3**
Prepartum Kilo (kg)	70±12,6	70 (50-110)	70,8±15,2	68 (50-120)	75,2±14,7	75 (50-99)	0,242	
Doğum BMI	30,4±4,2	30,4 (20,9-38,6)	32,3±6,7	31,1 (22-51,2)	33,4±7,4	33,2 (23,1-45,3)	0,137	
Kilo farkı (kg)	11,1±7,3	10 (-1-30)	13,2±6,8	11 (6-39)	11,9±9,3	10 (-6-35)	0,312	
BMI farkı	3,7±2,7	3,3 (-2,2-11,5)	4,9±2,8	4,5 (1,8-15)	4,5±3,4	3,2 (-2,2-11)	0,175	
Kisspeptin düzeyi pg/mL	178,5±87,5	179,5 (15,2-402,7)	159,8±73,4	149,7 (24,5-306,6)	189,8±115,7	178,6 (16,1-406,6)	0,541	
HbA1c %	**5±0,4**	**4,9 (4,6-5,7)**	**5,6±0,3**	**5,7 (5-6,3)**	**5,9±0,6**	**5,8 (4,9-7,2)**	**<0,001**	**1-2;1-3**

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu, diyet önerilen diyabetik gebeler (GDM diyet) ve insülin başlanan gebelerin demografik ve klinik bulguların dağılımı Bulgular Tablo 8'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında yaş, gravide, parite, gestasyonel haftası ve HbA1c ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$).

Bulgular Tablo 9: Preeklempsi ve GHT Gelişmeyen Kontrol G. ve Preeklempsi ve GHT Gelişmeyen GDM'li Gebelerde Kisspeptin ve HbA1c Düzeylerinin Dağılımı

Değişkenler (N=77)	Kontrol G. (n=41)		GDM (n=36)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Kisspeptin düzeyi pg/mL	180,0±89,1	179,5 (15,2-402,7)	167,5±93,1	159,3 (16,1-406,6)	0,549
HbA1c %	**5±0,4**	**4,9 (4,6-5,7)**	**5,7±0,5**	**5,8 (4,9-7,2)**	**<0,001**

Preeklempsi ve GHT Gelişmeyen Kontrol G. Ve GDM'li Gebelerde kisspeptin ve HbA1c düzeylerinin dağılımı Bulgular Tablo 9'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında kisspeptin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmezken, HbA1c düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Diyabetik gebelerin HbA1c düzeylerinin kontrol grubu gebelerinkinden daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

12. TARTIŞMA

Term gebelerde 24-28. haftalarında tek basamaklı tanı kriterlerine OGTT yapılarak GDM tanısı alan ve GDM tanısı almamış gebelerde kisspeptin seviyesini araştırdığımız çalışmamızda, gruplar arasında kisspeptin seviyesinin ölçümlerinde istatiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ancak GDM grubunun kisspeptin seviyesi kontrol grubundan sayısal olarak daha düşük saptanmıştır. Alt grup olarak GDM'li gebelerin insülin tedavisi ile kan glukozu regüle olanların kisspeptin seviyesi diyetle regüle olanlara göre sayısal daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak alt grubun kisspeptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Kisspeptin ve GPR54'ün pankreas beta hücrelerine direk, alfa ve delta hücrelerine parakrin etkili olduğu saptanmıştır (34). In-vitro olarak Musa ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında glikoza bağımlı insülin sekresyonunda Kisspeptin-10 ve Kisspeptin-13'ün 20 mmol/L glikoz varlığında pankreas adacıklarına direk etki ederek insülin sekresyonuna direk etki ettikleri gösterilmiştir (34). Ancak yapılan başka çalışmada Kisspeptin-10'un insülin seviyelerini doza bağımlı olarak arttırdığı, Kisspeptin-13 ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyelerini değiştirmediği tespit edilmiştir. Ayrıca Kisspeptin-54 verildiğinde ise glikoza bağlı insülin sekresyonunda artış gözlenmiştir. Kanda glikoz seviyesi azaldığında ise Kisspepin-13 ve Kisspeptin-54'ün insülin salınımını azalttığı keşfedilmiştir, bu çalışmada ayrıca Kisspeptin-13'e özgü olarak glikoz, arjinin ve exendin-4 ü selektif olarak inhibe ettiği ancak somatostatin ve glukagon sekresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (34).

Çalışmalarda kisspeptinlerin glikozla uyarılan insülin sekresyonunda, insülin direncinde, iştahın düzenlenmesinde rolü olduğu, kisspeptin sinyal bozukluğu olan gebe kadınlarda iştah artışı, kilo alımı ve bozulmuş glikoz toleransına bağlı GDM gelişebileceği bildirilmiştir (34).

Bowe ve ark. yaptıkları çalışmada gebe farelerin dolaşımında kisspeptin seviyeleri belirgin bir şekilde artarak pankreasın beta hücrelerinin GPR54 aktivasyonunu uyararak daha fazla insülin salgılanmasına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Izzi-Engbeaya C ve ark.'ları GPR54 blokajı yapılan farelerde glikozun indüklediği insülin sekresyonunun bozulduğu ve bu nedenle özellikle yemekten sonraki ilk 30 dakika içindeki kan şekeri seviyelerinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Kan glikoz düzeyi kontrolü sağlayamayan farelere ekzojen olarak kisspeptin verildiğinde ise insülin seviyeleri artmış ve kan glikoz düzeyi normal aralıklara gerilediğini saptamışlardır (38,39).

Cetkovic ve ark.'larının yaptığı çalışmada GDM tanısı alan gebelerin serum kisspeptin seviyelerinin sağlıklı gebelere oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (40). King's College Hospital'de 26-34 hafta arasındaki önceki gebeliğinde GDM öyküsü olan, BMI>40 üstünde olan ve random venöz kan şekeri yüksek olan yani yüksek risk faktörlerine sahip gebelerde yapılan bir çalışmada GDM olan gruptaki gebelerin plazma kisspeptin seviyesi GDM olmayan gebelere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (38).

Abbara ve ark.'ları gebelik boyunca her trimestırda kisspeptin seviyesini değerlendirdikleri çalışmada, GDM'li gebelerde kontrol grubuna göre kisspeptin seviyesi daha düşük saptamış olmalarına rağmen gebelik boyunca plazma kisspeptin seviyesinin artış hızında bir fark saptamamışlardır (42).

Bu verileri destekleyen Cetkovic A. Ve ark.'larının çalışmasında da GDM'li gebelerin plazma kisspeptin seviyeleri 2. trimestırda da 3. trimestırda da kontrol grubuna göre düşük seviyede tespit etmişlerdir. Ek olarak 3. trimestırda hem GDM'li hem kontrol grubunun kisspeptin düzeyleri 2. trimestırdaki düzeylerine oranla daha yüksektir. Bu durumu ilerleyen haftalarda artan plasental kütle nedeniyle kisspeptin üretimindeki artışa bağlamaktadırlar (40).

Arslan ve ark.'ları çalışmalarında 24-28. Gebelik haftasındaki GDM'li gebelerde kisspeptin seviyeleri arasında fark olmadığını ancak GDM grubunda serum insülin

ve HOMA seviyesinin artmış olduğunu saptamışlardır (41). Sarıyıldız ve ark.'ları tarafından yapılmış çalışmada GDM'li grubun kisspeptin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (43). Bizim çalışmamızda Sarıyıldız ve ark.'ları ve Arslan ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde olgu gruplarının kisspeptin seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak sayısal olarak GDM'li grupta kisspeptin seviyesi daha düşüktü.

GDM'li gebelerde kisspeptin seviyesinin düşük saptandığı çalışmalardaki olguların gebelik haftaları 24-28. haftada OGTT yapılarak GDM tanısının koyulduğu vizitte eş zamanlı kisspeptin seviyesi ölçümü için kan örnekleri almışlardır. Ancak bizim çalışmamızda kisspeptin düzeyi gestasyonel gebelik haftası 35 ve üzerinde olan gebelerin doğumdan hemen önceki venöz kan örneklerinden çalışılmıştır. Sarıyıldız ve ark.'larının olgu grubunun gestasyonel haftası 25-41 arasındadır. Bizim çalışma grubumuza en yakın gestasyonel haftadaki gebelerden oluşmaktadır. Diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızdaki GDM'li grup tanı koyulduktan sonra tedavi alan ve takipli hasta grubundan oluşmaktadır. Kisspeptin seviyesinin GDM'li gruplarda daha düşük olduğu bildirilen çalışmalardan farklı bulunmasının nedeninin bunlardan dolayı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda GDM'li grubun tüm hastalarında Hba1c ile kisspeptin arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak insülin ile tedavi olan grubun Hba1c değeri ve kisspeptin düzeyi daha yüksek olduğu gözlendi.

Sithinamsuwan K. Ve ark.'larının obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada, yüksek Hba1c değerli prediyabetik obez çocukların kisspeptin düzeyi normal Hba1c olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Yine W.-J. Song ve ark.'larının çalışmasında Tip 2 DM'li olan hastaların kisspeptin seviyesi diyabetik olmayanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (45,46).

Dudek M. ve ark.'larının Obez diyabetik ratlarda yaptığı çalışmalarında diyabetik olmayan gruba göre hepatik kisspeptin seviyesi önemli ölçüde arttığını saptamışlardır (47). Sarıyıldız ve ark.'nın çalışmasında GDM'li insülin tedavisi alan grubun kisspeptin seviyesi insülin tedavisi almayan gruba göre sayısal olarak daha fazla saptanmıştır (43). Çalışmamızdaki insülin ile tedavi alan grubun kisspeptin düzeylerinin daha yüksek saptanmasının nedeni gelişen insülin rezistansını kompanse etmek için kisspeptinin sadece plesantadan değil vücutta diğer dokulardan da salgılanmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Abbara ve ark.'larının çalışmasında gestasyonel hafta ilerledikçe plazma kisspeptin seviyesinin arttığı, annenin BMI arttıkça da plazma kisspeptin seviyesinin azaldığını göstermişlerdir (42). Ancak bu çalışma grubu hipertansif hasta gebelerden oluşmaktadır. Sarıyıldız ve ark.'larının çalışmasında ise GDM'li gebelerin kilo farkı arttıkça kisspeptin seviyesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (43).

Yapılan başka bir çalışmada da obez kadınların serum kisspeptin seviyelerinin obez olmayan normal kilodaki kadınlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (38,44). Ancak bizim çalışmamızda kisspeptin düzeyi ile tüm gebe grubunun BMI farkının ve diyabetik gebelerde ise "BMI farkı" ve "Kilo farkı" ölçümleri arasında da doğrusal yönde düşük düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Musa ve ark.'ları çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde obez gebeler ve obez olmayan gebeler karşılaştırıldığında alınan kilo farkı arttıkça serum kisspeptin seviyeleri de artmıştır (34). Plasental trofoblastlar ve kisspeptin seviyeleri ile ilgili yapılan bir çalışmada da sinsityotrofoblastların GDM'li gebelerde adaptasyona uğradığı, plasentanın yüzey alanını azaltarak sinsityotrofoblast üretiminin azaldığını ve bu durumunda GDM gibi komplikasyon gelişmesine neden olduğunu saptamışlardır (10). Biz bu iki çalışma ve kendi verilerimizden yola çıkarak BMI farkı ve kilo farkının kisspeptin seviyesi ile doğrusal düzeydeki ilişkisinin buna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Abbara ve ark.'larının., maternal plazma kisspeptin seviyeleri gelişme geriliği olan fetusların annelerinde daha düşük ölçmüşlerdir (42). Ancak bizim çalışmamız bu sonucu desteklememektedir. Yapılan çalışmalarda GDM'li gebelerin bebeklerinde komplikasyon gelişme riskinin sağlıklı gebelere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (17). Fetal distress gelişmi, bebeğin doğum ağırlığı, cinsiyet, yenidoğan yoğun bakıma gidiş, gelişim geriliği ya da iri bebek gelişme riski açısından kontrol grubundaki bebekler ile GDM'li anne bebekleri arasında fark saptanmamıştır. Buna rağmen bebeklerin 1. Dakika APGAR'larının GDM'li grupta daha düşük olmasının her ne kadar tedavi protokolü uygulansa da bebeklerin doğumun ilk dakikalarında etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın term ve tedavi alan GDM'li grup ve sağlıklı grup bebeklerinde komplikasyonu tedavi olmayanlara göre daha az olduğu gözlemlenmiştir.

Hamilelikte GDM'ye gebeliğin hipertansif hastalıkları eşlik ettiği zaman kisspeptin seviyesi daha da azaldığı bildirilmiştir (17). Çalışmamızda Kontrol Grubu ve GDM'li grubun preeklampsi ve GHT komplikasyon gelişme oranı arasında fark saptanmamıştır. Ölçülen kisspeptin değeri hastalardaki preeklempsi varlığından etkilenmemiştir.

Çalışma kapsamındaki kontrol grubu ve diyabetik gebelerin demografik ve klinik bulguları, doğum şekli ve sezaryen nedenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kilo alımları açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Diyabet tanısı konulan gebelere daha sık antenatal takibinin yapılmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

İşlem süresi, örnek toplama yöntemi, tüplerin farklılığı, ölçüm tekniklerinin farklı olması gibi nedenlerden dolayı kisspeptin değerinin ölçüm standardizasyon sağlanamadığı bildiren kaynaklar mevcuttur (48). Ek olarak alınan kan örneğinin hangi gebelik haftasında alındığı, hasta popülasyonu, kisspeptin alt tipleri arasında farklılıklar da kisspeptin değerlerinin farklılığına neden olabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada GDM'li grubun kontrol grubuna göre plasentalarındaki sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlarında KISS-1 mRNA'nın daha çok üretildiği gözlemlenmiştir (49,50). Ancak bu durumun aksine plasental KISS-1R üretiminde artış olmadığı gösterilmiştir (49). Bu çalışma bize plasenta-kisspeptin-pankreas arasındaki kisspeptin üretimi ve glikoz toleransı arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

13. SONUÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı almış olan ve GDM tanısı almamış olan term gebelerde kisspeptin seviyesini araştırdığımız çalışmamızda, grupların arasında kisspeptin seviyesinin ölçümlerinde istatiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak kontrol grubunun kisspeptin seviyesi sayısal olarak GDM grubundan daha yüksek saptanmıştır. İnsülin ile tedavi olan grubun diyetle regüle olan GDM'li gruba göre kisspeptin düzeyi yüksek saptanmıştır. İnsülin tedavisi olan GDMli grupta kisspeptin seviyesinin diyetle tedavi olan gruba göre daha yüksek bulunmasının nedeni gelişen insülin rezistansını kompanse etmek için kisspeptinin sadece plesantadan değil vucütta diğer dokulardan da salgılanan kisspeptinin artmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

GDM fetomaternal ve neonatal komplikasyonlarla ilişkili olması nedeniyle erken tanı ve gerekirse tedavisinin başlanması önemlidir. Çalışmamızdaki örneklem sayısının nispeten az olması, düzenli takip ve tedavileri yapılmış olan GDM'li gebelerden oluşan hasta grubunun olmasından dolayı GDM'nin feto-maternal etkilerini, kisspeptin proteini ile net bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrolsüz GDM'li gebelerde doğum öncesi ölçülen kisspeptin seviyesi fetomaternal komplikasyonlar, Hba1c ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde katkı sağlayabileceği kanısındayız. Ancak bunun için çok sayıda vaka grubuna ihtiyaç vardır.

14. KAYNAKLAR

1.American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021.

2. Yalın S.Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tedavisi – Review - Klinik Tıp Bilimleri Dergisi .2017; 5(4)

3. Sweeting A., Wong J., Murphy H., Ross G., A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus – Review - Endocrine Reviews. 2022; 43: 763–793.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists. – Guidance on Gestational Diabetes Mellitus.2018

5. Plows J.F, Stanley J.L, Baker P.N, Clare M Reynolds C.M, Vickers M.H he Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus – Review – Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(11):3342

6. 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 (2):S112-9.

7. Dudek M., Ziarnak K., Cateau ML., Dufourny L. Diabetes Type 2 and Kisspeptin: Central and Peripheral Sex-Specific Actions – Review - Trends in Endocrinology & Metabolism . 2019; 30(11):833-843.

8. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. Rev Endocr Metab Disord. 2006;7: 257-263.

9. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi?. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII. Ulusal Kongresi Özet Kitabı 2006; 42.

10. Matjila M, Millar R, Van der Spuy Z, Katz A. The differential expression of Kiss1, MMP9 and angiogenic regulators across the feto-maternal interface of healthy human pregnancies: implications for trophoblast invasion and vessel development. PLoS One. 2013; 8(5):e63574.

11. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, Fujino M. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88(2):914-9.

12.Durmaz A., Dikmen N. Kimyasal Öpücük; Kisspeptin. Arşiv. 2007;16(3):172 – 184.
13. L M Tierney, S J McPhee, M A Papadakis .Current medical Diagnosis & Treatment. International edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.2002;1203-1215.
14. Öztürk F .Y., Altuntaş Y. Gestasyonel diabetes mellitus Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülten. 2015,49(1):1-10.
15.Median (interquartile range) prevalence (%) of GDM by WHO region, 2005–2015. (Map generated from WHO website at http://www.who.int/about/regions/en/
16. Puder - Perinatoloji Uzmanları Derneği Gebelik ve Diyabet Kılavuzu. Bayram M. Ve ark. 2019;1-8.
17.Standards of Care ın Dıabetes - Management of Diabetes in Pregnancy: Standarts of Care in Diabetes. 2023
18. Müngen E., Diyabetik Gebe Takibi. İstanbul Perinatoloji Dergisi .2011;19(1):1821
19. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006. Diabetes Care. 2010 ;33(3):562–8.20. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; 2016
21. Mihmanlı V., Mihmanlı M., Diabetes Mellitus ve Gebelik. Okmeydanı Tıp Dergisi . 2015 (Ek sayı): 17-22.
22. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Gestational diabetes mellitus screening]. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.2013(6):27-8.
23. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2017
24. Scott J., Disaia P., Hammond C., Spellacy N., Diabetes Mellitus and Pregnancy. Danforth Obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia. 1997; 343-350.
25. İnci M., İnci M., Davarcı M., Gebelikte Görülen Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Tedavisi.Turk Urol Sem. 2011; 2: 124-6.
26. Pekpak M,. Tunçdemir M. Diyabetik nefropati temelleri.Temel Bilimler ve Böbrek. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri.2021;14-3

27. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, at al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia. 2002;45(1):36-41.
28. Görgülü ve ark. Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. Sağlık Bilimlerinde Değer 2022; 12(3): 560-565.
29.İnan S., Diabetik Retineopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi 2014;15(2):207-17.
30. Aliyeva G., Sucu M., Erken ve Geç Başlangıçlı İntrauterin Gelişme Geriliğinin Perinatal Sonuçları. Cukurova Med J 2020;45(4):1758-1767.
31. Quinton R., Biology of Kisspeptins - Quinton R (ed): Kallmann Syndrome and Hypogonadotropic Hypogonadism. Front Horm Res. Basel, Karger. 2010 (39): 25–36.
32.Szydełko-Gorzkowicz M., Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R.,Maciej Sotowski M.,Bożena Leszczyńska-Gorzelak B.The Role of Kisspeptin in the Pathogenesis of Pregnancy Complications: A Narrative Review Int J Mol Sci.2022;23(12):6611.
33. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA et al. AXOR12, A Novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. J Biol Chem. 2011; 276: 28969-28975.
34. Musa E., Matjila M., Levitt N., Kisspeptins and Glucose Homeostasis in Pregnancy: Implications for Gestational Diabetes Mellitus—a Review Article. Reprod Sci.2022;29(2):321-327.
35.Reynolds RM., Logie JJ. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations . Reproduction. 2009;138(1):1-7
36. Clarke H., Dhillo W., Jayasena CN. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders - Endocrinol Metab.2015;30:124-141
37. Kisspeptin Regulation of Genes Involved in Cell Invasion and Angiogenesis in First Trimester Human Trophoblast Cells . 2014; 9(6);1-10.
38. Bowe JE, Hill TG, Hunt KF, Smith LI, Simpson SJ, Amiel SA, Jones PM. A role for placental kisspeptin in β cell adaptation to pregnancy. JCI Insight. 2019;4(20):1-14.
39. Izzi-Engbeaya C, Comninos AN, Clarke SA, Jomard A, Yang L, Jones S, et al. The effects of kisspeptin on beta-cell function, serum metabolites and appetite in

humans. Diabetes Obes Metab.2018;20(12):2800–10.
40. Cetkovic A, Miljic D, Ljubic A, Patterson M, Ghatei M, Stamenkovic J, et al. Plasma kisspeptin levels in pregnancies with diabetes and hypertensive disease as a potential marker of placental dysfunction and adverse perinatal outcome. Endocr Res. 2012;37(2):78–88.
41 Arslan E. Gorkem U. Togrul C. Is There An Association Between Kisspeptin Levels And Gestational Diabetes Mellitus? Gynecol Obstet Reprod Med. 2020;26(3):179-183.
42. Abbara A. at all. Changes in Circulating Kisspeptin Levels During EachTrimester in Women With Antenatal Complications. J Clin Endocrinol Metab. 2022 ; 107(1): 71–83.
43. Sarıyıldız B. ve Ark. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu Gebelerde Kisspeptin Düzeyi Kisspeptin Levels in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University. 2020;7(2):92-98.
44. Kolodziejski PA, Pruszynska-Oszmalek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. Physiol Res.2018;67(1):45–56.
45. Sithinamsuwan K. At all., Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children . International Journal of Endocrinology.2020(1):1-8.
46. W.-J. Song, P. Mondal, A. Wolfe et al., "Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion," Cell Metabolism.2014;19(4):667–681.
47. M. Dudek, P. A. Kołodziejski, E. Pruszy´nska-Oszmałek et al., "Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats," Neuropeptides.2016;56: 41–49.
48. Ghatei M. et al., .Preanalytical Factors Affecting RIA Measurement of Plasma Kisspeptin Patterson M, Bloom S. Clin Chem. 2008 ;54(3):615-7.
49. Kapustin, R.V.; Drobintseva, A.O.; Alekseenkova, E.N.; Onopriychuk, A.R.; Arzhanova, O.N.; Polyakova, V.O.; Kvetnoy, I.M. Placental protein expression of kisspeptin-1 (KISS1) and the kisspeptin-1 receptor (KISS1R) in pregnancy complicated by diabetes mellitus or preeclampsia. Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 301:

437–445.
50. Loegl, J.; Nussbaumer, E.; Cvitic, S.; Huppertz, B.; Desoye, G.; Hiden, U. GDM alters paracrine regulation of feto-placental angiogenesis via the trophoblast. Lab. Investig. 2017;97: 409–418.