T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ GEBELERDE ZONULİN DEĞERİ İLE MATERNAL VE FETAL ADİPOSİTE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Azra ÇELİKCAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ GEBELERDE ZONULİN DEĞERİ İLE MATERNAL VE FETAL ADİPOSİTE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Azra ÇELİKCAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren, hekim olmanın inceliklerini öğrendiğim başta klinik eğitim sorumlusu hocam Doç. Dr. İbrahim Polat olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İsmet Alkış, Doç. Dr. Hakan Erenel, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Semra Yüksel, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi‘ ye

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve cerrahi becerisini örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Berna Aslan Çetin’e

Tez surecim boyunca bilgi ve yardımlarını eksik etmeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane’ye

Uzmanlık eğitimim süresince katkı sağlayan tüm uzman abilerime ve ablalarıma,

Arkadaşlıkları ile hep yanımda olan birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve değerli hissettiren annem, babam ve kardeşlerim Mahmut Emir ve Murat Ömer’e

Meslek hayatıma her daim destek olan, beni motive eden ve sevgisini her gün hissettiren biricik eşim Yıldırımcan’a ve canımdan çok sevdiğin oğlum Harun Selim’e

Sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Azra ÇELİKCAN

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİYABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Sınıflandırma 3

2.1.3. Prediyabet Tanı/Takip Kriterleri 4

2.1.4. DM Tanı Kriterleri 4

2.2. GEBELİK VE DİYABET 5

2.2.1. Gestasyonel Diyabet 5

2.2.1.1. Tanım ve Prevalans 5

2.2.1.2. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi 6

2.2.1.3. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri 6

2.2.1.4. Gestasyonel Diyabet Taraması 7

2.2.1.5. Teşhis 7

2.2.1.5.1. İki Aşamalı OGTT Yaklaşımı 8

2.2.1.5.2. Tek Aşamalı OGTT Yaklaşımı 8

2.2.2. Diyabetli Gebelik Sürecinde Maternal ve Fetal Riskler 9

2.2.3. Diyabetli Gebede İzlem ve Tedavi 9
2.2.3.1. İnsülin Tedavisi 10
2.2.4. Doğum Zamanının Planlanması 11
2.2.5. GDM tanılı annenin doğum sonrası takibi 11
2.3. Antropometrik Ölçümler 11
2.3.1. Vücut Kitle indeksi (Body masa inden, Quetlet index) 12
2.3.2. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü (DKK) 12
2.3.3. Anterior abdominal duvar kalınlığı 12
2.4. Zonulin 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 16
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ 28
7. KAYNAKÇA 29

KISALTMALAR LİSTESİ

AADK : Anterior abdominal duvar kalınlığı

ACOG : Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

APG : Açlık plazma glukoz

DKK : Deri kıvrım kalınlığı

DM : Diyabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ELISA : Enzyme Linked İmmunosorbent Assay

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

IADPSG : Internatinal Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PGDM : Pregestasyonel Diabetes Mellitus

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. ADA Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri 5

Tablo 2. 100g OGTT Eşik Değerleri 8

Tablo 3. 75g OGTT Eşik Değerleri 8

Tablo 4. Gebelikte Kilo Artış Hedefleri 10

Tablo 5. Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri 10

Tablo 6. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı 17

Tablo 7. Maternal Adiposite Ölçümlerinin Dağılımı 17

Tablo 8. Maternal Gebelik Bilgilerinin Dağılımı 18

Tablo 9. Fetal Adiposite Ölçümünün Dağılımı 18

Tablo 10. Maternal Doğum Bilgilerinin Dağılımı 19

Tablo 11. Maternal Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 19

Tablo 12. Gebe Gruplarına Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı 20

Tablo 13. Gebe Gruplarına Göre Maternal Adiposite Ölçümlerinin Dağılımı 21

Tablo 14. Gebe Gruplarına Göre Maternal Gebelik Bilgilerinin Dağılımı 22

Tablo 15. Gebe Gruplarına Göre Fetal Adiposite Ölçümünün Dağılımı 22

Tablo 16. Gebe Gruplarına Göre Maternal Doğum Bilgilerinin Dağılımı 23

Tablo 17. Gebe Gruplarına Göre Materanl Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 23

ÖZET

Amaç: Bu araştırma GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda zonulin düzeyinin karşılaştırılmasıyla, maternal ve fetal adiposite üzerinde olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Maternal adipozite: triseps, uyluk, midaksiller, ve subskapular deri kalınlığı ölçümlerinin ortalamasıyla belirlenecektir. Fetal adiposite ise USGde hesaplanan AADK ölçülerek hesaplanacaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli Prospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. 6 aylık zaman diliminde Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde gestasyonel diyabet tanısı alan hastalardan dahil etme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi gebe polikliniğine başvuran 36.-41. gebelik haftaları arasında, 18-41 yaş aralığında olan ve 24-28 gebelik haftası arasında yapılan OGTT sonucu normal olan hastalar arasından seçildi. Belirtilen hasta sayısına ulaşıldığında GDM tanısı alan ve almayan kontrol grubu maternal zonulin seviyesi ve maternal ve fetal adiposite ölçümleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmadan dışlanma kriteri olarak; gebeliğe bağlı hipertansiyon veya preeklampsi, fetal gelişim geriliği, çoğul gebelik, fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar, maternal otoimmun hastalığı olan gebeler ve kendi isteği ile araştırmadan çekilmek isteyenler olarak belirlendi.

36 hafta üstünde OGTT yaptırmış hasta doğum için hastaneye başvurunca hastanın demografik bilgileri ve obstetrik anamnezi sorgulandı. Fetal ultrason (fetal biyometri ve AADK ölçümleri) yapıldı. Maternal adiposite belirteçleri (vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü, triseps-uyluk-midaksiller-subskapular deri kıvırm kalınlığı) ölçümleri alındı. Maternal kanda zonulin seviyesi rutin gebelik yatış kan tahlilleri alınırken zonulin değerini ölçmek kan alındı. Yenidoğan doğum ağırlığı, doğum şekli ve Apgar skoru takip edildi.

Bulgular: Gebe gruplarına göre, kontrol ve GDM, maternal adiposite ölçümlerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Fakat fetal adiposite ölçümlerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerindeki adiposite miktarı

sağlıklı gebelerin bebeklerinde daha yüksek bulunmuştur. Gebe grupları incelendiğinde; gruplar arasında bebeklerinin doğum ağırlığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı sağlıklı gebelerin bebeklerinde daha yüksek bulunmuştur. Doğum şekli ve APGAR skorunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Gebe gruplarına göre maternal laboratuvar ölçümlerinde; gruplar arasında maternal açlık plazma glukoz düzeyi ile HgA1c ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin APG düzeyi ve HgA1c değeri sağlıklı gebelerden daha yüksek bulunmuştur. Maternal plazma zonulin değerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda maternal zonulin değerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Maternal kanda zonulin seviyesini etkileyebilecek bilinmeyen farklı nedenler olabileceği için daha çok hasta ile çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Her ne kadar zonulin seviyesinin GDM tanılı hastalarda daha yüksek saptanmamış olsa da GDMnin fetal adiposite üzerindeki etkisi bu çalışmada desteklenmiştir. Maternal adipositenin ise GDM ve sağlıklı gebeler arasında bir fark izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Zonulin, deri kıvrım kalınlığı, gestasyonel diyabetes mellitus, fetal anterior abdominal duvar kalınlığı

ABSTRACT

Objective: This study was designed to investigate the effect of maternal plasma zonulin levels on maternal and fetal adiposity by comparing the level of zonulin in pregnant women diagnosed with GDM and healthy pregnant control group. Maternal adiposity was determined by the average skinfold thickness of the triceps, thigh, midaxillary, and subscapular areas. Fetal adiposity was determined by measuring the anterior abdominal thickness on USG.

Materials and Methods: This study was designed as a single-center prospective case-control study among the patients diagnosed with gestational diabetes in the Department of Gynecology and Obstetrics of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. Within a 6-month period, those who met the inclusion criteria were included in the study. The control group included women between the ages of 36 and 41 who applied to the pregnancy outpatient clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital. They were selected among patients who had an OGTT between 24-28 weeks of gestation and whose results were normal. When the specified number of patients was reached, the control group and the GDM group was compared in terms of maternal zonulin levels and maternal and fetal adiposity measurements.

The criterion for exclusion from the study included; pregnancy-related hypertension or preeclampsia, fetal growth restriction, multiple pregnancy, patients with a preliminary diagnosis of chromosomal and congenital anomalies in the fetus, pregnant women with maternal autoimmune disease, and those who wanted to withdraw from the study voluntarily.

When a patient, who had an OGTT result from her second trimester was admitted to the hospital for birth after the 36th week of gestation, the patient's demographic information and obstetric history were questioned. Fetal ultrasound (fetal biometry and anterior abdominal wall thickness measurements) were performed. Maternal adiposity measurements (body weight, waist and hip circumference measurement, triceps-thigh-midaxillary-subscapular skinfold thickness) measurements were taken. While routine pregnancy hospitalization blood tests were

drawn for the patient an aditional tube of blood was dawn to determine the zonulin level. Newborn birth weight, type of birth, and Apgar score were also questioned.

Results: According to the pregnant groups, control group and GDM group, there was no significant statistical difference in maternal adiposity measurements. However, there was a statistically significant difference in fetal adiposity measurements between the groups ($p<0.05$). Babies of pregnant women diagnosed with GDM had an increased fetal adiposity when compared with the babies of the control group. When the pregnant groups were compared; there was a statistically significant difference in the birth weight of the babies ($p <0.05$). The birth weight of babies of pregnant women diagnosed with GDM was found to be higher than babies of the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of form of delivery and newborn APGAR score.

According to the maternal laboratory findings according to pregnant groups; a statistically significant difference was observed between the groups in maternal fasting plasma glucose levels and HgA1c measurements ($p<0.05$). Fasting plasma glucose levels and HgA1c values of pregnant women diagnosed with GDM were found to be higher than healthy pregnant women. There was no statistically significant difference between the groups in maternal zonulin level.

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was observed in maternal zonulin levels between the two study groups. Since there may be different reasons that may affect the zonulin levels in maternal blood, a greater multicentric study needs to be conducted in a larger patient group to truly understand the potential effects of the zonulin protein on GDM. Although zonulin levels were not found to be higher in patients diagnosed with GDM, the effect of GDM on fetal adiposity was supported in this study. No difference was observed in maternal adiposity between the patient groups.

Keywords: Zonulin, skinfold thickness, gestational diabetes mellitus, fetal anterior abdominal wall thickn

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Zonulin proteini hücreler arası sıkı bağlantıları modüle ederek bağırsak geçirgenliğini düzenler. Zonulin, bağırsak bariyer bütünlüğünü gösterir ve plazma seviyesinin artması bağırsak bütünlüğünün zedelendiğini ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı işaretler (7). Zonulin proteinin gestasyonel diyabetes mellitus patogenezinde de önemli rolü olabileceği düşünülmektedir.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelik halindeki insülin direncine maternal pankreatik beta hücrelerinin yetersiz kalması sonucu gelişen diyabet durumudur (1). 24-28 gebelik haftasında yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) GDM tanısı için American Diabetes Association (ADA) tarafından önerilen tanı koyma testlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada OGTT sırasında zonulin düzeyleri bakılmış ve kontrollere kıyasla GDM'li kadınlarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (16). Maternal zonulin seviyesini ile birçok analiz değeri arasında pozitif korelasyon ilişkisi göstermiştir. Bunlar arasında vücut kitle indeksi (VKI), açlık plazma glukozu, OGTTdeki ilk saat ve ikinci saat glikoz seviyeleri ve hemoglobin A1C bulunmaktadır (6). Dört çalışmanın meta-analizi, gestasyonel diyabetli kadınlarda serum zonulin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır (5).

GDM aynı zamanda fetal ve maternal obezite ile bağlantılıdır. Fetal yağ dokusu miktarı, anterior abdominal duvarının kalınlığı (AADK) ölçülerek hesaplanabilir. Fetüsün deri ve deri altı dokusunu da içeren AADK ölçümü, fetal biyometride rutin alınan fetal abdominal çap kesitinde, kordon yerleşiminin 2-3 cm lateralden elde edilir. Gestasyonel diyabetin belirlenmesinde erken sonografik bir gösterge olarak fetal AADK'nın tanısal doğruluğunun oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (14). İkinci trimesterdeki karın çevresi, GDM hasta grubunda termdeki fetal makrozomi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (9).

GDM tanısı almış kadınlarda VKİ ve diğer antropometrik ölçümlerin GDM olmayanlara göre daha yüksektir. GDM tanısı alan kadınların deri kıvrım kalınlığı ölçümleri, bel ve kalça ölçümleri ve VKİ değerleri GDM olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (4).

Zonulin ekspresyonu, çölyak hastalığı ve Tip 1 diyabet dahil olmak üzere sıkı bağlantı disfonksiyonuyla ilişkili otoimmün hastalıklarda artar (7) ve GDM patogenezinde de önemli rolu olabileceği düşünülmektedir (13).

Bu araştırma GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda zonulin düzeyinin karşılaştırılmasıyla, maternal ve fetal adiposite üzerinde olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Maternal adipozite: triseps, uyluk, midaksiller, ve subskapular deri kalınlığı ölçümlerinin ortalamasıyla belirlenecektir. Fetal adiposite ise USGde hesaplanan anterior abdominal duvarının kalınlığı (AADK) ölçülerek hesaplanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonunda veya insulin sekresyon sonrası farklı nedenlerden ötürü hedef dokuya yeterli etki edememesi ile karakterize bir metabolizma bozukluğudur. DM'ye bağlı kronik hiperglisemi multisistemik bir bozukluğa sebebiyet vererek birçok organ sisteminde işlev bozukluğu ve yetmezlik yapabilmektedir (20).

2.1.2. Sınıflandırma

DM sınıflandırılması Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından sıkça güncellenen ve değiştirilen bir sınıflandırılmadır. Güncel sınıflamada hastalar klinik olarak 4 ana gruba ayrılmaktadır:

Tip 1 DM: Pankreasın β hücrelerinin otoimmün yıkımı sebebiyle oluşan, mutlak insülin eksikliği ile karakterize formudur. DM vakalarının %5- 10 unu oluşturmaktadır.

Tip 2 DM: insülin direnci zemininde ilerleyen, yüksek plazma glukoz seviyesi ve insülin salgılanmasındaki kısmi defekt ile karakterize formudur. Diyabet hastalarının %90- 95'ini oluşturur.

Gestasyonel DM: Gebelikten önce DM tanısı olmayan, gebeliğin 2. veya 3.trimesterında tarama testi ile tanı konulan ve genellikle gebelikten sonra düzelen DM türüdür.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: Diyabetle sonuçlanabilen durumları kapsar, bunlar insülin etki yollarındaki genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal hasarlardan ötürü meydana gelen β hücre hasarları ve enfeksiyonlar gibi durumları içerir (21,22).

Bir diğer sınıflama ise Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasıdır. En son 2019 yılında güncellenen sınıflamasında:

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Diyabetin Hibrit Formaları
    1. Erişkinde Yavaş gelişen immün aracılı DM
    2. Ketoza Meyilli Tip 2 DM
4. Diğer spesifik Tipler
5. Sınıflanmamış DM
6. İlk olarak gebelikte tespit edilen hiperglisemi
    1. Gebelikte DM
    2. Gestasyonel DM

2.1.3. Prediyabet Tanı/Takip Kriterleri

Prediyabetes Mellitus, plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olanların ama DM tanı kriterlerini de karşılamayanlara verilmiş tanıdır. Aşağıdaki tanı kriterlerinden birinin olması prediyabetes mellitus tanısı icin yeterlidir:

1. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Açlık plazma glukozu 100-125 (mg/dl) olması
2. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) : OGTT sonrası 2. Saatte glukoz değeri 140-199 (mg/dl) aralığındaki olması
3. HbA1c %5.7 - 6.4 aralığında olması

Prediyabet hastaların tanı alması ve gerekli beslenme ve yasam tarzı değişikliklerine teşvik edilmesi ilerleyen zamanda olası bir diyabet veya kardiyovasküler hastalık gelişmemesi acısından çok önemlidir (21).

2.1.4. DM Tanı Kriterleri

DM tanısı açlık plazma glukoz seviyesi (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 g oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. Saat plazma glukoz (2. saat PG) düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir (Tablo 1).

HbA1c, ortalama 3 aylık bir süreçteki glisemik regülasyonu değerlendirmek için kullanılan ve kronik komplikasyonlarla ilişkili olan bir belirteçtir fakat tanıda kullanılabilmesi için ortak bir standardizasyonu yoktur. (23) Diğer 3 tane testin tanı koyma güçleri birbirinden farklıdır fakat OGTT'nin tanı koymadaki gücü diğerlerine göre daha yüksektir (24).

Tablo 1. ADA Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

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

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

2.2. GEBELİK VE DİYABET

GDM gebelik durumunda oluşan insulin direncine maternal pankreatik beta hücrelerinin yetersiz kalması sonucu gelişen diyabet durumudur. Tip 2 DM 'deki gibi GDM'nin etiyolojisinde de insülin direncini karşılamayan bir insülin sekresyonu görülür. Diyabet, gebelikte en sık görülen metabolik bozukluktur ve gebelerin yaklaşık %5-6'sın da görülür. Bu hastaların %90'ını GDM, %10'unu pregestasyonel diyabet olarak sınıflandırılabilir. GDM hem anne hem de yenidoğan morbidite artışı nedeniyle tarama ve tanı gerektiren bir hastalıktır (25).

2.2.1. Gestasyonel Diyabet

2.2.1.1. Tanım ve Prevalans

Uzun yıllardır GDM, gebelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelik sırasında fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır

(26). Bu tanım, Ülkemizde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı %1-9 arasında rapor edilmektedir (27). GDM'si olan kadınlar ve çocukları kısa ve uzun dönemde hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır (28).

2.2.1.2. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi

Gebelikte plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi görülür. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan besin ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Artan bu insülin direncini karşılayabilmek için pankreastan daha fazla insulin salgılaması gerekir. Zemininde mevcut insulin direnci olan hastalardaysa bu karşılama mekanizması oluşamaz ve beta hücre disfonksiyonu gelişir. Sonuçta maternal pankreatik β-hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde de GDM gelişmektedir. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde GDM gelişen gebelerde subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (20,30). Ayrıca beyaz yağ dokusundan leptin, adiponektin, TNF-α, interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Gebelik süresince artan maternal beyaz yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, GDM'li gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31,32).

2.2.1.3. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri

Aşağıda belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadınlarda GDM gelişme riski artmıştır (33).

- Yüksek riskli etnik kökenli olma (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
- Gebelik öncesi prediyabet olması
- Önceki gebelikte GDM öyküsü
- Birinci derece akrabalarda DM olması

- Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından ≥%110 olması ya da VKİ >30 kg/m² olması
- İleri maternal yaş (>35 yaş)
- Önceki gebelikte makrozomik bebek doğumu öyküsü
- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma
- Maternal doğum ağırlığının >4,1 kg ya da <2,7 kg
- İlk prenatal vizite veya gebelikte glukozüri saptanması
- Polikistik over sendromu
- Gebelikte normalin üzerinde kilo artışı
- Sigara öyküsü
- Fiziksel inaktivite

2.2.1.4. Gestasyonel Diyabet Taraması

Tüm asemptomatik gebelerin ilk prenatal muayenede risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) ise tercihen OGTT (veya HbA1c) bakılarak gebe olmayan hastalardaki gibi yorumlanmalıdır. OGTT 2. saat PG 140-199 mg/dl veya HbA1c %5,7-6,4 ise pregestasyonel prediyabet kabul edilmeli ve diyabetli gebeler gibi takip edilmelidir. Eğer OGTT veya HbA1c testi normal ise veya prenatal muayene risk değerlendirmesinde APG normal geldi ise gebeliğin 24-28 haftaları arasında standart GDM tarama testi yapılmalıdır (34).

2.2.1.5. Teşhis

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMD) görüşüne göre gebelikte OGTT mutlaka yapılmalıdır. Bu test sırasında bebeğe az seviyede glukoz geçişi olur ve tıbbi açıdan olumsuz bir sonuç doğurmaz. GDM taramasında hangi test ile tarama yapılacağı konusunda net bir konsensusa varılamamıştır. ADA 2016 ve TEMD kılavuzuna göre tek aşamalı (75g) ve iki aşamalı (50-100g) yaklaşım ile GDM taraması yapılabilir (19).

2.2.1.5.1. İki Aşamalı OGTT Yaklaşımı

İlk Aşama: Günün herhangi bir saatinde, gebenin aç veya tok olması fark etmeksizin, 50 g oral glukoz solüsyonu ile yüklemesi yapılır. 1.saat PG'nin <140 mg/dl ise normal kabul edilir. Eğer 1.saat sonu PG değeri >180 mg/dl ise GDM tanısı konulur. Ölçülen 1.saat PG 140 -179 mg/dl ise 2. aşama testi gerekir (19).

İkinci Aşama: 8 saat açlık sonrası 100 g oral glukoz solüsyon yüklemesi sonrası 1. 2. ve 3. saat PG değerlerinden ikisinin normal değerlerin üstünde olması ile tanı konulur. Eşik değerleri TEMD'ye göre Tablo 2 de özetlenmiştir. Bu değerlerden sadece birinin yüksek bulunması durumunda gestasyonel glukoz intoleransı tanısı konulur ve bu durum da GDM gibi yakın takip gerektirir (19).

Tablo 2. 100g OGTT Eşik Değerleri

Zaman	Eşik Değerleri
APG (≥ 8 saat açlık)	≥95 mg/dl (5.3 mmol/dl)
1. Saat PG	≥180 mg/dl (10.0 mmol/dl)
2. Saat PG	≥155 mg/dl (8.6 mmol/dl)
3. Saat PG	≥140 mg/dl (7.8 mmol/dl)

2.2.1.5.2. Tek Aşamalı OGTT Yaklaşımı

75 g OGTT ile tarama testine ihtiyaç duyulmaz. Tek bir anormal değer ile tanı konuluyor olması sayesinde daha pratik kabul edilir. IADPSG 75gr OGTT 1. 2. Ve 3. Saat PG değerleri Tablo 3 de özetlenmiştir (19).

Tablo 3. 75g OGTT Eşik Değerleri

Zaman	Eşik Değerleri
APG (≥ 8 saat açlık)	≥92 mg/dl (5,1 mmol/dl)
1. Saat PG	≥180 mg/dl (10.0 mmol/dl)
2. Saat PG	≥153 mg/dl (8,5 mmol/dl)

2.2.2. Diyabetli Gebelik Sürecinde Maternal ve Fetal Riskler

Gebede maternal kandaki glukoz plasenta aracılığı ile anneden fetüse geçer fakat maternal insülin geçemez. Bu sebeple tedavi edilmeyen maternal hiperglisemi sebebiyle fetüste normalden yüksek glikoz konsantrasyonları saptanır. Bu sebeple fetüsün insülin üretimi artar ve aşırı yağ depolanmasıyla birlikte insülinin büyüme etkisinden dolayı fetal makrozomiye neden olur. Yapılan çalışmalarda maternal PG seviyeleri ile fetal kan insülin seviyelerinin neonatal doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (35,36).

GDM tanısı almış kadınlarda artan riskleri: hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen ile doğum, kalıcı DM olarak sıralanabilir.

Fetüste artan riskler: makrozomi, doğum travması, omuz distonisi, perinatal mortalite olarak sıralanabilir.

Yenidoğan ve çocukluk riskleri de neonatal donemle hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, solunum silintisi (RDS), polisitemi, glukoz intoleransi ve obezite olarak sıralanabilir.

2.2.3. Diyabetli Gebede İzlem ve Tedavi

Diyabetli gebe takibinde amaç intrauterin fetal ölüm riskini azaltmak, makrozomiye engel olmak, yenidoğanın morbiditesini en aza indirmektir (41). Gebelikte glukoz intoleransının diyet ile tedavisi birçok perinatal sonuçta iyileşme sağlar (42). GDM'nin başlangıç tedavisi diyet ve egzersizdir ve hastaların %80'den fazlasında hedef kan şekeri değerlerine ulaşılır. Hedef kan şekerleri APG >105 mg/dl veya 1. saat PG >140 mg/dl olarak belirlenmiştir ve 2 haftada hedeflenen glukoz seviyelerine ulaşılmaz ise (glukoz takiplerinin %30 dan fazlasının hedef seviyelerde seyretmesi) veya kan glukoz seviyesinde ani bir yükselme saptanır ise insülin tedavisi başlanmalıdır. Ayrıca GDM gelişen kadınların günde 30 dakika yürüyüşle APG'yi ve postprandiyal PG'yi düşürülebileceği ve olası GDM komplikasyonları azaltabilmektedir (41).

Genel olarak, gebelik süresindeki toplam kilo artışı gebelik öncesi ideal vücut ağırlığına göre hesaplanarak önerilmeli ve takip edilmelidir (Tablo 4) (20,39).

Tablo 4. Gebelikte Kilo Artış Hedefleri

Gebelik öncesi VKİ (kg/m2)	Gebelik boyunca toplam kilo artışı (kg)	2. ve 3. Trimesterda haftalık kilo artışı (g)
<18.5	12-18	500-600
18.5-24.9	11.5-16	400-500
25-29.9	7-11.5	200-300
≥30	5-9	200-300

Tablo 5. Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri

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

2.2.3.1. İnsülin Tedavisi

Gebenin 2 haftalık süre içinde diyet ve egzersiz ile glisemik hedeflerine ulaşamaz ise insülin tedavisinin başlanılmalıdır. İnsülin tedavi dozu annenin kilosu, etnik kökeni, hipergliseminin düzeyi basta olmak üzere kişiler arasında farklılık gösterir. Glisemik kontrol için günlük insülin dozu 0,7-2 U/kg arasında olduğu saptanmıştır. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 U/kg'dır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci de arttığı için insülin ihtiyacı da artar ve dozun yükseltilmesi gerekilir (46,44).

Oral hipoglisemik ajanlarla geçmişte fetal anomalilere ya da fetal ve maternal hipoglisemi ilişkili olduğu düşünüldüğü için gebelikte kullanılmaktan kaçınılmıştır fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda metformin ve gliburidin'in diyabet tedavisinde güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu göstermiştir, fakat kullanımı henüz insülin gibi yaygınlaşmamıştır (45,46).

2.2.4. Doğum Zamanının Planlanması

Diyabetli gebede doğum zamanı planlarken: gestasyonel yaş, diyabetin tipi ve glisemik kontrolu, maternal ve fetal komplikasyon varlığı değerlendirilmelidir. Bu faktörler dikkate alındığında doğum zamanı için aşağıdaki gibi bir planlama yapılabilir.

1. Diyet ve egzersiz ile glisemik kontrolu iyi olan GDM hastası normal bir gebe gibi takip edilebilir. Maternal veya fetal risk görülmezse, 39+0 - 40+6 haftalar arasında doğum önerilir.

2. Diyet ve egzersiz ile kontrollü PGDM hastasında maternal veya fetal sıkıntı görülmezse, 39+0- 39+6 haftalar arasında doğum önerilir.

3. İnsülin ile kontrollü GDM veya PGDM: 38+0 – 39+6 haftalar arasında doğum önerilir.

4. Kontrolsüz GDM veya PGDM ya da maternal veya fetal komplikasyonlar varlığında: 36+0 – 38+6 haftalarda doğum önerilir. Maternal veya fetal komplikasyonlar (vaskülopati, nefropati ve intrauterin mort fetus öyküsü olanlarda) olan hastalarda gerekirse doğum daha da erken planlanabilir (47).

2.2.5. GDM tanılı annenin doğum sonrası takibi

GDM takipli annelerde gebelikte olduğu gibi, doğum sonrası da takipleri önem arz eder. Bu kadınlarda tip 2 DM gelişme riski yükselişi için doğum sonrası kan glukoz değerleri takip edilmeye devam edilmeli ve sonuçlar normal dahil seyretse postpartum 4-12 hafta arasında 75gr glukozla OGTT tekrar yapılmalıdır. Tekrar gebelik düşünen GDM öykülü kadınlarda ise tekrar GDM gelişme riski olduğu hakkında bilgilendirilmeli ve takip ve taramalarını aksatmamaları önerilmelidir (30).

2.3. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik Ölçümler vücut bölümlerinin birbirine oranını tespit etmek için kullanılan parametrelerdir.

2.3.1. Vücut Kitle indeksi (Body masa inden, Quetlet index)

Hastanın ağırlığın (kg), boyunun (m) karesine oranıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilonun değerlendirilmesi için yaygınca kullanılan pratik bir hesap yöntemidir. VKİ, aşağıdaki formüle göre hesaplanır (2).

VKİ = Ağırlık (kg) /Boy (m)2

2.3.2. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü (DKK)

Deri altı yağ dokusunu değerlendirmek için deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm ‘‘kaliper ’’adı verilen bir aletle yapılmaktadır. Deri kıvrımları aletin uçları arasında sıkıştırılır ve kalınlık mesafesi göstergeden okunur. Ölçüm alma basit, ağrısız ve çabuk oluşu klinik kullanımda kolaylık sağlar. (17,18). Triseps, uyluk, subskapular ve subaksiller en sik ölçüm yapılan bölgelerdir ve deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinden elde edilen sonuçlarla total vücut yağının değerlendirilmesi yapılabilir. GDM tanılı kadınlarda VKİ ve diğer antropometrik ölçümler GDM olmayanlara kıyasla daha yüksektir. 10-16 hafta arasında olan gebelerde 8 nokta deri kıvrım kalınlığı (DKK) bakılıp 28 haftada OGTT sonrası GDM tanısı alan kadınlarda trunkal DKK, bel ve kalça ölçümleri ve VKİ değerleri GDM olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (4).

2.3.3. Anterior abdominal duvar kalınlığı

Fetusta 24. haftalarda yağ dokusu ultrasonda görünmeye baslar. 30. haftadan sonra yan dokusu miktarında hızlı gelişim görülür. Fetal yağ dokusu, annenin beslenme durumuna ve gebelik süresine göre değişmektedir. Doğum sonrası da bebeğin hayatının ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği yağ miktarı artar. Fetal yağ dokusu miktarı, anterior abdominal duvarının kalınlığı (AADK) ölçülerek hesaplanabilir. Fetüsün deri ve deri altı dokusunu da içeren AADK ölçümü, fetal biometride rutin alınan fetal abdominal çap kesitinde, kordon yerleşiminin 2-3 cm lateralden elde edilir. Gestasyonel diyabetin belirlenmesinde erken sonografik bir gösterge olarak fetal AADK'nın tanısal doğruluğunun oldukça yüksek olduğu Sabir ve arkadaşlarının çalışması tarafından desteklenmiştir (14). Florian ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada GDM hasta grubunda makrozomik ve normal kilolu yenidoğanlar arasında ikinci trimesterde AADK istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmıştır. İkinci trimesterdeki karın çevresi, GDM hasta grubunda termdeki fetal makrozomi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (9).

2.4. Zonulin

Zonulin proteini hücreler arası sıkı bağlantıları modüle ederek bağırsak geçirgenliğini düzenlediği ve bağırsak bariyer bütünlüğünü gösterdiği ortaya konmuştur. Plazma seviyesinin artması ile de bağırsak bütünlüğünün zedelendiği ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı bulunmuştur (7).

Bağırsak lümeni ve submukoza arasındaki moleküler değişiklik parasellüler boşluk yoluyla düzenlenmektedir. Sıkı bağlantılar (tight junction- TJs) seçici olarak iyonların ve suda çözünen küçük moleküllerin bağırsak lümeninden kan dolaşımına parasellüler yoldan zonulin tıkanıklıklarının aracı ile pasif difüzyon yolu ile kontrol eder. Parasellüler boşluk 10-15 Å arasında olduğu tahmin edilmektedir, bu da fizyolojik koşullarda moleküler yarıçapı 15 Å'yı veya 3,5 kDa aşan maddelerin bu alım yolunun dışında kalacağını göstermektedir. Makromolekül kaçağı bağırsak parasellüler geçirgenliği artınca ortaya çıkar. Bunun modülasyonu da hücreler arası sıkı bağlantıların (tight junction - TJs) tarafından düzenlenir. TJ modülasyonu, normalde gastrointestinal sistemden absorbe olmayan ilaçların ve makromoleküllerin emilmesi ve bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) ile antijen ilişkisinde düzenleyici rol oynamaktadır (7).

Bağırsak epitelyumu, patojenler ve diğer zararlı moleküllere karşı önemli bir bariyer oluşturur. Birbirine bitişik epitel hücreleri birbirine sıkı bağlantılar, sitosolik zonula occludin, dahil olmak üzere birçok protein yapısından oluşmaktadır. İnsan serumunda saptanabilen bir protein olan zonulin, bağırsak geçirgenliğinin seviyesini göstermektedir (48). İnsan zonulini, ince bağırsakta bağırsak geçirgenliğini arttıran ve bağırsaktan doğal bağışıklığa katılan <47 kDa'lık bir proteindir. Serumda dolaşan zonulin bağırsak geçirgenliğinin yararlı bir belirteci olarak kabul edilir (49).

Zonulin bağırsak geçirgenliğini serumda yansıtan ve ölçülebilir tek kan proteinidir. Artan düzeyleri bozulmuş bağırsak bariyerinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Zonulin ekspresyonu, çölyak hastalığı ve Tip 1 diyabet dahil olmak üzere sıkı bağlantı disfonksiyonuyla ilişkili otoimmün hastalıklarda artar (7). GDM

patogenezinde de önemli rolü olabileceği düşünülen zonulin üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (13).

Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 24-28 gebelik haftasındaki kadınlarda 75 gram oral glukoz tolerans testi sırasında plazma zonulin düzeyleri bakılmış ve kontrollere kıyasla GDM'li kadınlarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (16). Plazma zonulin seviyesini ile birçok analiz değeri arasında pozitif korelasyon ilişkisi göstermiştir. Bunlar arasında vücut kitle indeksi (VKİ), kreatinin, açlık plazma glikozu (APG), OGTTdeki ilk saat ve ikici saat glikoz seviyeleri, hemoglobin A1C, alanın aminotransferaz (ALT), ve insülin direnç testi (HOMA-IR) bulunmaktadır (6).

Bu araştırma, GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda zonulin düzeyini karşılaştırarak, zonulinin maternal antropometrik ölçümleri ve fetal AADK ölçümlerine bakılarak adiposite üzerinde olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli prospektif vaka kontrol çalışması olarak 15 Şubat 2024- 15 Ağustos 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne başvuran ve dahil etme kriterlerini karşılayan OGTT ile GDM tanısı almış ve OGTT ile GDM tanısı almamış miad doğum yapan gebeler üzerinde yapılmış bir çalışmadır. Çalışma hastane Etik Kurulunda onaylıdır ve çalışmaya katılan tüm gebelerden Helsinki beyannamesine uygun yazılı onam alınmıştır.

Hastalar, bilgilendirilmiş gönüllü olam formunu okuyup, imzaladıktan sonra araştırmaya dahil edildiler. Dahil edilme kriterleri olarak gebeler 18-45 yaşları aralığında 36.- 41. gebelik haftaları arasında doğum için hastaneye başvuran OGTT yaptırmış gebeler olarak belirlenmişti.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Gebeliğe bağlı hipertansiyon veya preeklampsi
2. Otoimmun hastalığı olan gebeler
3. Fetal gelişim geriliği
4. Çoğul gebelik
5. Fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar
6. Hastanın kendi istegi ile araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan çekilmek istemesi olarak belirlenmişti.

36. gebelik haftasının üstünde hastaneye dogum icin başvuran OGTT yaptırmış 18-45 yas arasındaki kadinlarin anamnezi sorgulandı. Fetal ultrason (fetal biyometri ve anterior abdominal duvar kalınlığı ölçümleri) yapıldı. Hastanın gebelik öncesi vücut ağırlığı ve doğumdaki vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi sorgulandıktan sonra bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü ve kalıver ile triseps-uyluk-midaksiller-sukskapuler deri kalınlığı ölçümleri alindi. Maternal kanda serum zonulin seviyesi için kan alındı. Kanı araştırma yardımcısı tarafından yatış için açılan ve henüz serum takılmamış damar yolundan alındı ve ekstra herhangi bir invaziv işlem yapılmadı. Kan yine araştırma yardımcısı tarafından Başakşehir Çam ve Sakura Şehir

Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarına bizzat teslim edildi. Laboratuvar teknikerinin yardımı ile 2500Xg devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrılarak analizin yapılacağı zamana kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışmada kullanılan Zonulin kiti (REF: CK-bio-41028) ELISA Kit, Shanghai Cook Koon Biotech, ÇİN) biyokimya laboratuvarında Reader Biotek ELx800 cihazında enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA) 'yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan Zonulin kiti için tahlil aralığı 0,093pg/ml→0,264pg/ml olarak belirlenmiştir.

Tip 1 yanılma düzeyi (Alfa değeri) 0,05, etki büyüklüğü 0,5, %95 güven aralığı alarak, çalışmanın %85 güçte olması için gerekli örneklem büyüklüğü toplam 80 vaka olarak hesaplanmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için normal dağılım gösteren değişkenlerde "Bağımsız Örneklem T-Testi", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "Mann Whitney U-Testi" ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da "Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

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

Tablo 6. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	n (%)	Ortalama ±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)		28±4	28 (19-38)
Gravida		2,3±1,3	2 (1-7)
Parite		1±0,9	1 (0-3)
Abortüs		0,3±0,7	0 (0-3)
Gebelik haftası		39,1±1,3	38,9 (36-41)
Sigara kullanımı	8 (9,4)		

Değerlendirmeye 85 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin yaşları 19-38 arasında değişirken ortalama yaş 28 idi. Gebelik haftaları 36-41 arasında değişirken ortalama gebelik haftası 39 idi. Sigara kullanım oranı %9,4 (8 kişi) olduğu görülmüştür.

Tablo 7. Maternal Adiposite Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	Ortalama ±SS	Medyan (Min-Max)
Boy (m)	1,6±0,1	1,6 (1,5-1,8)
Kilo (kg)	88,3±73,2	80 (50-740)
VKI	34,3±30,5	30,9 (20,7-308)
Bel çevresi ölçümü (cm)	112,3±11,5	112 (87-140)
Kalça çevresi ölçümü (cm)	109,3±11,5	110 (85-134)
Triseps deri kalınlığı ölçümü (mm)	19,9±7,1	20 (8-40)
Uyluk deri kalınlığı ölçümü (mm)	19,7±7,4	20 (8-38)
Midaksiller deri kalınlığı ölçümü (mm)	20,1±7,2	20 (8-42)
Subskapuler deri kalınlığı ölçümü (mm)	20±7,1	20 (8-38)
Ortalama deri kıvrım kalınlığı (mm)	19,9±7,1	20 (8,5-39,5)

Maternal adiposite ölçümlerinin dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır.

Tablo 8. Maternal Gebelik Bilgilerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**n (%)**
Birinci Trimester Tarama Testi	23 (27,1)
Normal	23 (100)
İkinci Trimester Tarama Testi	21 (24,7)
Normal	20 (95,2)
Anormal	1 (4,8)
Grup	
Sağlıklı	42 (49,4)
GDM	43 (50,6)
GDM	
Diyet	42 (97,7)
İnsülin	1 (2,3)

Hastaların gebelik bilgilerinin dağılımı Tablo 8'te yer almaktadır. Birinci trimester tarama testi gebelerin %27,1'ine (23 kişi) yapılmış olup tamamının test sonucu normal çıkmıştır. İkinci trimester tarama testi gebelerin %24,7'sine (21 kişi) yapılmış olup %95,2'sinin (20 kişi) test sonucu normal, %4,8'inin (1 kişi) test sonucu anormal çıkmıştır. Katılımcıların %49,4'ünü (42 kişi) sağlıklı gebeler oluştururken, %50,6'sı (43 kişi) GDM (gestasyonel diyabetes mellitus) tanılıydı. GDM tanılı gebelerin %97,7'sine (42 kişi) diyet ile regüle, %2,3'üne (1 kişi) insülin ile regüleymiş.

Tablo 9. Fetal Adiposite Ölçümünün Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Ortalama ±SS**	**Medyan (Min-Max)**
Fetal USG: AADK (mm)	8,3±2,1	8 (4-15)

Fetal adiposite- fetal AADK ölçümünün dağılımı Tablo 9'te yer almaktadır.

Tablo 10. Maternal Doğum Bilgilerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	n (%)	Ortalama ±SS	Medyan (Min-Max)
Doğum şekli			
NSD	20 (23,5)		
CS	65 (76,5)		
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)		3242,3±443,8	3250 (2090-4320)
APGAR skoru		8,5±0,7	8,9 (6,8-9,9)

NSD: Normal Spontan Doğum; CS: Sezaryen Doğum.

Maternal doğum bilgilerinin dağılımı Tablo 10' da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; hastaların %23,5'i (20 kişi) normal doğum, %76,5'i (65 kişi) ise sezaryen doğum yapmıştır. Yenidoğan doğum ağırlığı 2090-4320 gram arasında değişirken ortalama doğum ağırlığı 3242 gram, APGAR skorları ise 6,8-9,9 arasında değişirken ortalama APGAR skoru 8,5 bulunmuştur.

Tablo 11. Maternal Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	Ortalama ±SS	Medyan (Min-Max)
Açlık plazma glikoz (mg/dL)	84,5±9,4	84 (61-108)
HgA1c	5,3±0,3	5,2 (4,6-6,2)
Maternal plazma zonulin değeri	0,215±0,032	0,220 (0,093-0,265)

Maternal laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 11'da yer almaktadır.

Tablo 12. Gebe Gruplarına Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Sağlıklı Gebe (n=42)**	**GDM (n=43)**	**p-değeri**
Yaş (yıl)			0,051
Ortalama ±SS	26,9±4,1	28,7±4,5	
Medyan (Min-Max)	26,5 (19-38)	28 (20-38)	
Gravida			0,341
Ortalama ±SS	2,1±1,2	2,4±1,4	
Medyan (Min-Max)	2 (1-6)	2 (1-7)	
Parite			0,531
Ortalama ±SS	0,9±1	1±0,9	
Medyan (Min-Max)	1 (0-3)	1 (0-3)	
Abortüs			0,149
Ortalama ±SS	0,2±0,6	0,4±0,8	
Medyan (Min-Max)	0 (0-2)	0 (0-3)	
Gebelik haftası			0,937
Ortalama ±SS	39,1±1,2	39,1±1,3	
Medyan (Min-Max)	38,9 (36,9-41,9)	38,9 (35-41,3)	
Sigara kullanımı, n(%)	3 (7,1)	5 (11,6)	0,713

Gebe gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında demografik özelliklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 13. Gebe Gruplarına Göre Maternal Adiposite Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	Sağlıklı Gebe (n=42)	GDM (n=43)	p-değeri
Boy (m)			0,552
Ortalama ±SS	1,6±0,1	1,6±0,1	
Medyan (Min-Max)	1,6 (1,5-1,8)	1,6 (1,5-1,8)	
Kilo (kg)			0,840
Ortalama ±SS	95,8±102,9	81±16,9	
Medyan (Min-Max)	80 (57-740)	81 (50-123)	
VKI			0,816
Ortalama ±SS	37,6±43,1	31±5,6	
Medyan (Min-Max)	31,4 (20,9-308)	30,9 (20,7-44,1)	
Bel çevresi ölçümü (cm)			0,471
Ortalama ±SS	111,4±11,3	113,2±11,6	
Medyan (Min-Max)	111,5 (89-134)	112 (87-140)	
Kalça çevresi ölçümü (cm)			0,604
Ortalama ±SS	108,6±11,6	110±11,6	
Medyan (Min-Max)	110 (85-130)	110 (85-134)	
Triseps deri kalınlığı ölçümü (mm)			0,275
Ortalama ±SS	19±7	20,7±7,2	
Medyan (Min-Max)	20 (8-40)	20 (10-32)	
Uyluk deri kalınlığı ölçümü (mm)			0,877
Ortalama ±SS	19,4±7,1	19,9±7,8	
Medyan (Min-Max)	20 (8-38)	20 (8-34)	
Midaksiller deri kalınlığı ölçümü (mm)			0,572
Ortalama ±SS	19,7±7,3	20,4±7,2	
Medyan (Min-Max)	19 (10-42)	20 (8-32)	
Subskapuler deri kalınlığı ölçümü (mm)			0,421
Ortalama ±SS	19,2±6,7	20,7±7,6	
Medyan (Min-Max)	20 (8-38)	20 (10-34)	
Ortalama deri kıvrım kalınlığı (mm)			0,524
Ortalama ±SS	19,3±6,9	20,4±7,3	
Medyan (Min-Max)	19,8 (8,5-39,5)	20,5 (9,5-32,5)	

Gebe gruplarına göre maternal adiposite ölçümlerinin dağılımı Tablo 13 de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında maternal adiposite ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 14. Gebe Gruplarına Göre Maternal Gebelik Bilgilerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Sağlıklı Gebe (n=42)**	**GDM (n=43)**	**p-değeri**
Birinci Trimester Tarama Testi, n(%)	10 (23,8)	13 (30,2)	0,673
Normal	10 (100)	13 (100)	NA
İkinci Trimester Tarama Testi, n(%)	10 (23,8)	11 (25,6)	1,000
Normal	10 (100)	10 (90,9)	1,000
Anormal	0 (0)	1 (9,1)	
OGTT, n(%)			NA
Diyet	0 (0)	42 (97,7)	
İnsülin	0 (0)	1 (2,3)	

Gebe gruplarına göre maternaş gebelik bilgilerinin dağılımı Tablo 14 de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında maternal gebelik bilgileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 15. Gebe Gruplarına Göre Fetal Adiposite Ölçümünün Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Sağlıklı Gebe (n=42)**	**GDM (n=43)**	**p-değeri**
Fetal USG: AADK (mm)			**0,009**
Ortalama ±SS	**7,7±1,9**	**8,9±2,2**	
Medyan (Min-Max)	**8 (5-12)**	**9 (4-15)**	

Gebe gruplarına göre fetal adiposite ölçümlerinin dağılımı Tablo 15 de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında fetal adiposite ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerindeki adiposite miktarı sağlıklı gebelerin bebeklerinde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 16. Gebe Gruplarına Göre Maternal Doğum Bilgilerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Sağlıklı Gebe (n=42)**	**GDM (n=43)**	**p-değeri**
Doğum şekli, n(%)			0,084
NSD	6 (14,3)	14 (32,6)	
CS	36 (85,7)	29 (67,4)	
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)			**0,006**
Ortalama ±SS	**3109,8±361,3**	**3371,7±481,4**	
Medyan (Min-Max)	**3080 (2125-3840)**	**3430 (2090-4320)**	
APGAR skoru			0,573
Ortalama ±SS	8,5±0,7	8,4±0,6	
Medyan (Min-Max)	8,9 (6,8-9,9)	8,9 (6,8-9,1)	

Gebe gruplarına göre maternal doğum bilgilerinin dağılımı Tablo 16'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında bebeklerinin doğum ağırlığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı sağlıklı gebelerin bebeklerinde daha yüksek bulunmuştur. Doğum şekli ve APGAR skorunda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 17. Gebe Gruplarına Göre Materanl Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=85)	**Sağlıklı Gebe (n=42)**	**GDM (n=43)**	**p-değeri**
Açlık plazma glikoz (mg/dL)			**<0,001**
Ortalama ±SS	**81±8,4**	**87,9±9,1**	
Medyan (Min-Max)	**80 (61-98)**	**90 (65-108)**	
HgA1c			**<0,001**
Ortalama ±SS	**5,1±0,2**	**5,5±0,3**	
Medyan (Min-Max)	**5,1 (4,6-5,5)**	**5,6 (4,8-6,2)**	
Maternal plazma zonulin değeri			0,217
Ortalama ±SS	0,220±0,026	0,210±0,037	
Medyan (Min-Max)	0,225 (0,111-0,265)	0,215 (0,093-0,264)	

Gebe gruplarına göre maternal laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 17'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında maternal açlık plazma glikoz düzeyi ile HgA1c ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin açlık plazma glikoz düzeyi ve HgA1c değeri sağlıklı gebelerden daha yüksek bulunmuştur. Maternal plazma zonulin değerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelik halindeki insülin direncine maternal pankreatik beta hücrelerinin yetersiz kalması sonucu gelişen diyabet durumudur ve patogeneziyle iligili pek çok muhtemel mekanizma ortaya konulmuştur. Zonulin proteini hücreler arası sıkı bağlantıları modüle ederek bağırsak geçirgenliğini düzenler. Zonulin, bağırsak bariyer bütünlüğünü gösterir ve plazma seviyesinin artması bağırsak bütünlüğünün zedelendiğini ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı işaretler. Zonulin proteinin gestasyonel diyabetes mellitus patogenezinde de önemli rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırma GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerde maternal kanda zonulin düzeyinin karşılaştırılmasıyla, maternal ve fetal adiposite üzerinde olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Maternal adipozite: triseps, uyluk, midaksiller, ve subskapular deri kalınlığı ölçümlerinin ortalamasıyla belirlenmiştir. Fetal adiposite ise USGde hesaplanan anterior abdominal duvarının kalınlığı (AADK) ölçülerek hesaplanmıştır.

Değerlendirmeye 85 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin yaşları 19-38 arasında değişirken ortalama yaş 28 idi. Gebelik haftaları 36-41 arasında değişirken ortalama gebelik haftası 39 idi. Katılımcıların %49,4'ünü (42 kişi) sağlıklı gebeler oluştururken, %50,6'sı (43 kişi) GDM (gestasyonel diyabetes mellitus) tanılıydı. GDM tanılı gebelerin %97,7'sine (42 kişi) diyet ile regule edilmiş, %2,3'üne (1 kişi) insülin ile reguleyimiş.

GDM tanılı kadınlarda VKİ ve diğer antropometrik ölçümler GDM olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Cremona ve arkadaslarinin calismasinda 10-16 hafta arasında olan gebelerde 8 nokta deri kıvrım kalınlığı (DKK) bakılıp 28 haftada OGTT sonrası GDM tanısı alan kadınlarda trunkal DKK, bel ve kalça ölçümleri ve VKİ değerleri GDM olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (4). Fakat bizim çalışmamızda gruplar arasında maternal adiposite ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi.

Fakat çalışmamızda gruplar arasında fetal adiposite ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerindeki AADK sağlıklı gebelerin bebeklerinde daha yüksek bulunmuştur. Gestasyonel diyabetin belirlenmesinde erken sonografik bir gösterge olarak fetal AADK'nın tanısal doğruluğunun oldukça yüksek olduğu Sabir ve arkadaşlarının çalışması tarafından desteklenmiştir (14). Florian ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada GDM hasta grubunda makrozomik ve normal kilolu yenidoğanlar arasında ikinci trimesterde AADK istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. İkinci trimesterdeki karın çevresi, GDM hasta grubunda termdeki fetal makrozomi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde gruplar arasında bebeklerinin doğum ağırlığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı sağlıklı gebelerin bebeklerinden daha yüksek bulunmuştur. Doğum şekli ve APGAR skorunda gebe gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Gebe gruplar arasında maternal açlık plazma glikoz düzeyi ile HgA1c ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet tanılı gebelerin açlık plazma glikoz düzeyi ve HgA1c değeri sağlıklı gebelerden daha yüksek bulunmuştur.

Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 24-28 gebelik haftasındaki kadınlarda 75 gram oral glukoz tolerans testi sırasında plazma zonulin düzeyleri bakılmış ve kontrollere kıyasla GDM'li kadınlarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (16). Sistematik bir araştırmada, hamile kadınların 1196 serum zonulin örneğini içeren sekiz çalışma incelemeye dahil edildi. Dört çalışmanın meta-analizi, gestasyonel diyabetli kadınlarda serum zonulin düzeyinde anlamlı bir artış olduğunu ortaya çıkardı (5). Fakat bizim çalışmamızda maternal zonulin değerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Maternal kanda plazma zonulin seviyesini etkileyebilecek bilinmeyen farklı nedenler olabileceği için daha çok hasta ile çok sayıda merkezde çalışmaların yapılmasını gerekmektedir. Her ne kadar zonulin seviyesinin GDM tanılı hastalarda daha yüksek saptanmasada, GDMnin fetal adiposite üzerindeki etkisi bu çalısmada

desteklenmiştir. Maternal adipositenin ise GDM ve saglıklı gebeler arasında bir fark izlenmemiştir.

6. SONUÇ

Tüm gebelerde, gebelik süresi boyunca insülin direnci artmaktadır. Sağlıklı gebelerde artan bu insülin direncini rahatlıkla tolere edilirken, bazı gebelerde insülin direnci tolere edilemez ve böylece GDM ortaya çıkar. GDM tablosu gelişen hastalarda doğum sonrası yaşamında T2DM'ye yol açabileceği için gebelikte GDM taraması yapılması gerekmektedir. Henüz GDM oluşmadan hastalığı ortaya koyan bir biyobelirtec bulunamamıştır.

Çalışmamızda maternal serumda zonulin düzeyinin, GDM tanısı konulması için bir biyobelirteç olması hedeflenmiştir. Maternal serum zonulin düzeylerinde GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda GDMli gebelerde zonulin degerinin anlamlı yüksek gelmemesi GDM in asıl regülatörünün olmadığını düşündürmektedir. Ancak zonulin referans değerini elde etmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Alwash SM, McIntyre HD, Najman J, Mamun A. Triceps skinfold thickness and body mass index and the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a multigenerational cohort study. Obes Res Clin Pract. 2022;16(1):44-49. doi:10.1016/j.orcp.2021.12.005

2. Andrews C, Monthé-Drèze C, Sacks DA, et al. Role of maternal glucose metabolism in the association between maternal BMI and neonatal size and adiposity. Int J Obes (Lond). 2021;45(3):515-524. doi:10.1038/s41366-020-00705-1

3. Benhalima K, De Landtsheer A, Van Crombrugge P, et al. Predictors of neonatal adiposity and associations by fetal sex in women with gestational diabetes mellitus and normal glucose-tolerant women. Acta Diabetol. 2021;58(3):341-354. doi:10.1007/s00592-020-01619-0

4. Cremona A, O'Gorman CS, Ismail KI, et al. A risk-prediction model using parameters of maternal body composition to identify gestational diabetes mellitus in early pregnancy. Clin Nutr ESPEN. 2021;45:312-321. doi:10.1016/j.clnesp.2021.08.002

5. Daneshvar M, Yadegari A, Ribaldone DG, Hasanzadeh M, Djafarian K. Zonulin levels in complicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2022;42(7):2621-2628. doi:10.1080/01443615.2022.2114822

6. Demir E, Ozkan H, Seckin KD, et al. Plasma Zonulin Levels as a Non-Invasive Biomarker of Intestinal Permeability in Women with Gestational Diabetes Mellitus. Biomolecules. 2019;9(1):24. Published 2019 Jan 11. doi:10.3390/biom9010024

7. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 2012;1258(1):25-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x

8. Fernández-Valero A, Peña-Montero N, Lima-Rubio F, et al. Changes in Oxidative Stress and Intestinal Permeability during Pregnancy in Women with Gestational

Diabetes Mellitus Treated with Metformin or Insulin and Healthy Controls: A Randomized Controlled Trial. Antioxidants (Basel). 2023;12(11):1981. Published 2023 Nov 8. doi:10.3390/antiox12111981

9. Florian AR, Cruciat G, Nemeti G, et al. Umbilical Cord Biometry and Fetal Abdominal Skinfold Assessment as Potential Biomarkers for Fetal Macrosomia in a Gestational Diabetes Romanian Cohort. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1162. Published 2022 Aug 26. doi:10.3390/medicina58091162

10. Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:188. Published 2020 May 15. doi:10.3389/fcimb.2020.00188

11. Houttu N, Mokkala K, Laitinen K. Overweight and obesity status in pregnant women are related to intestinal microbiota and serum metabolic and inflammatory profiles. Clin Nutr. 2018;37(6 Pt A):1955-1966. doi:10.1016/j.clnu.2017.12.013

12. Mitanchez D, Jacqueminet S, Lebbah S, Dommergues M, Hajage D, Ciangura C. Relative Contribution of Gestational Weight Gain, Gestational Diabetes, and Maternal Obesity to Neonatal Fat Mass. Nutrients. 2020;12(11):3434. Published 2020 Nov 9. doi:10.3390/nu12113434

13. Ruszała M, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Kimber-Trojnar Ż, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelak B. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus 2.0. Int J Mol Sci. 2022;23(8):4364. Published 2022 Apr 14. doi:10.3390/ijms23084364

14. Sabir MS, Hassan MM, Malik M, et al. Diagnostic Accuracy of Fetal Anterior Abdominal Wall Thickness as an Early Sonographic Sign for Diagnosing Gestational Diabetes. Cureus. 2023;15(10):e46538. Published 2023 Oct 5. doi:10.7759/cureus.46538

15. White SL, Pasupathy D, Begum S, et al. Gestational diabetes in women with obesity; an analysis of clinical history and simple clinical/anthropometric

measures. PLoS One. 2022;17(12):e0279642. Published 2022 Dec 30. doi:10.1371/journal.pone.0279642

16. Yilmaz Z, Oral S, Yurtcu N, Akpak YK, Celik S, Caliskan C. Predictive and Prognostic Value of Plasma Zonulin for Gestational Diabetes Mellitus in Women at 24-28 Weeks of Gestation. Z Geburtshilfe Neonatol. 2022;226(6):384-390. doi:10.1055/a-1936-0863

17. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurement. Arch Dis Child 1971; 48: 725–8.

18. Ulijaszek1 SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. Brit J Nutr 1999; 82: 165–77.

19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022.

20. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022.

21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2.Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes— 2023.

22. Diabetes 9. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B1-167.

23. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and Fasting Glucose Criteria to Diagnose Diabetes Among U.S. Adults. Diabetes Care. 2010;33(1):95-7. DOI: 10.2337/dc09-1227

24. Wang M, Hng T-M. HbA1c: More than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628-32. DOI: 10.31128/AJGP-03-21-5866

25. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care. Ocak 2010;33(Suppl 1):S11-61.

26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183– 1197

27. Telatar B, Kutay NG. Dünyada ve Ülkemizde Gestasyonel Diyabet Epidemiyolojisi. Turk Klin Fam Med - Spec Top. 2020;11(6):1-5.

28. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 16 Aralık 2013;37(Supplement_1):S81-90.

29. Kuhl C. Insulin secretion, and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. Diabetes 1991; 40: 18-24.

30. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.

31. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stres and inflammatory pathways. Diabetes 2003;52.2951-58.

32. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. Placenta 2006;27:794-98.

33. Öztürk FY, Altuntaş Y. Gestational diabetes mellitus. SiSli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp. 26 Mart 2015;1-10.

34. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes— 2010. Diabetes Care. 01 Ocak 2010;33(Supplement_1):S11-61.

35. Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol 1989;61:646–53.

36. Salvesen DR, Brudenell JM, Proudler AJ, et al. Fetal pancreatic beta-cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus:

37. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-86.

38. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361:1339-48.

39. King Edward Memorial Hospital (KEMH) - Nutrition And Dietetics Department. Healthy eating for gestational diabetes, produced by: Women and Newborn Health Service [Internet]. 2013 [Cited: 2014 Apr 26].

40. Tobias DK, Zhang C, Van Dam RM, Bowers K, Hu FR. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011; 34(1): 223-9.

41. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A, Dunger DB. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(Supp 2): 251-60.

42. Nachum Z, Ben-Shlomo I,Weiner E, et al.Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ 1999;319:1223-7.

43. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S200-5

44. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2012;119:560-5.

45. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 2013;56:827-36.

46. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF.Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. Semin Perinatol 2014;38:508-15

47. Bayram M, Biri A, Büyükbayrak EE, Dağlar K, Ercan F, Erzincan SG, vd. GEBELİK VE DİYABET KILAVUZU.

48. Mokkala K. Evaluation of Serum Zonulin for Use as an Early Predictor or Gestational Diabetes. Nutrition diabetes, 2017;7(3): e253-259.

49. Moreno-Navarrete JMR. Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance. PloS One. 2012;7(5): e37160.