T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ VE SAĞLIKLI GEBELERDE KORD KANINDAKİ ELABELA VE SİNAPTOFİZİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kübra GÜLLÜ TARAKÇI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ VE SAĞLIKLI GEBELERDE KORD KANINDAKİ ELABELA VE SİNAPTOFİZİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kübra GÜLLÜ TARAKÇI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi'nde eğitim sürecimizde bizlere teorik ve pratik her türlü imkânı sunan, kaliteli bir çalışma ortamı sağlayan, iyi birer hekim olarak yetişmemiz için büyük bir özveride bulunan, her daim tüm içtenliği ve destekleyici tutumu ile yanımızda olan değerli başhekimimiz, sayın Doç. Dr. Oğuzhan GÜNENC'e,

Asistanlık sürecimde her zaman tüm sevgisi ve samimiyeti ile yanımda olan, merhameti ve sevgi dolu duruşu ile yalnızca bir hoca değil aynı zamanda bir abla olan, hayatın her alanında tavsiyelerini almak için yanına gittiğimde abla sıcaklığı ile beni karşılayan, azmini ve çalışkanlığını her daim örnek aldığım, benim için bir rol model olan, iyi bir eğitim almamız için her türlü fedakarlığı yapan, desteğini üzerimizden hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli tez danışmanım, canım hocam Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA'ya,

Uzmanlık eğitim sürecimizde bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşmaktan mutluluk duyan, daima güler yüzlü ve sevgi dolu duruşuyla yardımımıza koşan, meslek etiği, hastaya yaklaşım anlamında çok şey öğrendiğim, cerrahi yeteneği ve öğrettiği ufuk açıcı teknikler sayesinde her vakamda hayırla anacağım, kliniğimize büyük emek veren çok sevgili hocam Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Asistanlık sürecimin son zamanlarını çok daha güzel hale getiren, engin bilgisi, çalışkanlığı, azmi, çözüm odaklı yaklaşımı ve zor zamanlarda dahi her zaman bizi öncelemesi, bize ve eğitimimize her zaman öncelik vermesi, motivasyonumuzu arttırmak için elinden geleni yapması, bize verdiği değeri her zaman hissettirmesi ile her zaman büyük bir sevgi ve saygı ile anacağım, tanıma fırsatı bulduğum için kendimi hep şanslı hissedeceğim çok kıymetli hocam Doç. Dr. Şükran DOĞRU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman bize destek olan, zorlu nöbet şartlarında bize destek olmak için elinden geleni yapan, en az bizim kadar yorulan, yanımızda olması ile güç veren, sevgi sözcükleriyle hitap ederek içimizi ısıtan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU' ya,

Asistanlık sürecim boyunca hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, hekimliğin büyük kısmının doğru iletişim olduğunu sık sık hatırlatan, kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren emeğini üzerimde fazlaca hissettiğim, cerrahi anlamda çok şey öğrendiğim, her zaman eğitimimiz için çabalayan, sıcak ve samimi tutumu, her zaman sevgi dolu tavrı ile abla yakınlığındaki kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melike Geyik BAYMAN'a,

Perinatoloji anlamında çok şey öğrendiğim, nezaket dolu tavrı ile engin bilgisini bizimle paylaşan, tanıdığım için mutluluk duyduğum, kıymetli hocam Doç. Dr. Erzat TOPRAK'a,

Bizlere her daim abi-abla sıcaklığı ile yaklaşan; mesleki anlamda her türlü bilgilerini aktarmaktan çekinmeyen; eğitimimize çokça katkıları olan çok kıymetli uzmanlarımız Op. Dr. Halime GÖKTEPE, Op. Dr. Mete BERTİZLİOĞLU ve Op. Dr. Orhan KILINÇ'a,

Asistanlık sürecinin her anını beraber geçirdiğimiz, beraber gülüp beraber hüzünlendiğimiz, en zor zamanlarda birbirimize kol kanat gerip sıkıntılarımızı giderdiğimiz, yalnızca iş arkadaşı değil dostlukları baki kalacak olan, çok iyi birer cerrah olacaklarına inandığım, tanımaktan mutluluk duyduğum çok sevgili Dr. Eda Nur HEPBİLDİ, Dr. Esra KOŞUCU, Dr. Pınar TOMAS, Dr. Tuba BAYRAM, Dr. Bahriye ÖĞÜÇBİLEK, Dr. Melike ÜNLÜ, Dr. İrem TATLIDİL, Dr. Gülşah AKSOY'a, birlikte çalıştığımız süreçte her anlamda çok şey öğrendiğim sevgili asistan abi-ablalarıma ve sevgili arkadaşlarıma,

Doğumhanede, acilde ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm ebe, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Üniversitenin ilk yıllarında kurduğumuz dostluğun artık kardeşliğe dönüştüğü, hayatımın her anında yanımda olan ve ilerleyen zamanlarında da yanımda olmalarını ümit ettiğim, birbirimizin mutluluğuyla mutlu olduğumuz canım kardeşlerim Dr. Mukaddes Funda ŞAHİN, Dr. Halime Asude YAZ, Dr. Rabia ÜSTÜN, Dr. Rabia TERCAN'a,

Bugünlere gelmemde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Her şeyden önce iyi ve güzel ahlak sahibi bir insan olmamı önceleyen ve bugün tıp doktoru olarak yetişmemde çok büyük emeği olan, sabırla beni hayata hazırlayan, desteğini ve derin sevgisini her an hissettiğim, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, onlara olan sevgimi kelimelerle anlatamayacağım değerli annem Nurten GÜLLÜ ve değerli babam İlbey GÜLLÜ'ye,

Hayatımı çok daha anlamlı hale getiren, onun gibi bir eşe sahip olmanın benim için tarifi zor bir mutluluk kaynağı olduğu, kalbimin sahibi, can yoldaşım, her daim destekçim, sığınağım, çekirdek ailem, biricik eşim Mustafa Fırat TARAKÇI'ya; anne baba sevgisini, şefkatini ve aynı zamanda mesleki tecrübelerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan ve bana her daim sonsuz destek olan çok sevgili anne-babam Dr. Arzu TARAKÇI ve Dr. Müfit TARAKÇI'ya; sevgilerini her daim üzerimde hissettiğim, her zaman destekçim olan, hayattaki güzel nasiplerim canım abim, ablam ve kardeşlerime, güzeller güzeli yeğenlerime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra GÜLLÜ TARAKÇI

Konya, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞVEAMAÇ……..……..1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihsel Gelişim 3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Global Prevalans 4
2.1.4. Etyopatogenez 5
2.1.5. Risk Faktörleri 9
2.1.6. Tanı Yaklaşımları 11
2.1.7. Tarama Yöntemleri 13
2.1.8. Tedavi Yaklaşımları 14
2.1.9. Doğum Zamanlaması 15
2.1.10. Doğum Şekli Kararı 15
2.1.11. İntrapartum Glikoz Yönetimi 16
2.1.12. Maternal Komplikasyonlar 16
2.1.13. Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar 18
2.1.14. Postpartum Takip ve İzlem 19
2.1.15. Önleme Stratejileri 20
2.2. ELABELA (ELA) 21
2.2.1. Elabela'nın Fonksiyonel Özellikleri 21

2.3. SİNAPTOFİZİN 22
2.3.1. Fonksiyonel Özellikler ve Sinaptik Transmisyondaki Rolü 22
2.4. KORDON KANI 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25
3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay 25
3.2. Sarf Malzemeleri, Kitler ve Ekipmanlar 25
3.3. Araştırmanın Evreni Türü ve Örneklem Seçimi 26
3.4. Örnek Toplama 27
3.5. ELISA Kullanılarak ELA ve SYP Parametrelerinin Ölçümü 27
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi 29
4. BULGULAR 31
5. TARTIŞMA 43
5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları 49
5.1.1. Güçlü Yönler 49
5.1.2. Kısıtlılıklar 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50
7. KAYNAKLAR 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG : Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AUC : Area Under Curve

DM : Diabetes Mellitus

ELA : Elabela

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

HpL : Human Placental Lactogen

IADPSG : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

IL : İnterlökin

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PCOS : Polikistik Over Sendromu

ROC : Receiver Operating Characteristic

SYP : Synaptofizin

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

VKİ/BMI : Vücut Kitle İndeksi

YDYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. GDM Prevelansı 5
Tablo 2. Gebelikte Metabolik Değişiklikler (19) 6
Tablo 3. İnsülin Rezistansı Gelişimi (25) 7
Tablo 4. Çeşitli Organizasyonların Tanı Kriterleri 12
Tablo 5. Tanı Testleri Karşılaştırması (43) 12
Tablo 6. Tarama Stratejileri (43) 13
Tablo 7. Optimal Tarama Periyotları (43) 13
Tablo 8. Farmakolojik Tedavi 15
Tablo 9. Glisemik Hedefler 15
Tablo 10. Maternal Komplikasyonlar 17
Tablo 11. Fetal/Neonatal Komplikasyonlar 18
Tablo 12. Çocukluk/Adölesan Dönem Riskler 19
Tablo 13. GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulgularının Karşılaştırılması 31
Tablo 14. Doğum Bulgularının Gruplara Göre Karşılaştırılması 32
Tablo 15. Doğum Şekli ile Grup ve Tedavi Türü Arasındaki İlişki 33
Tablo 16. GDM ve Kontrol Gruplarında Sezaryen Endikasyonlarının Dağılımı 34
Tablo 17. YDYBÜ'ye Gidiş ile Grup ve Tedavi Türü Arasındaki İlişki 35
Tablo 18. YDYBÜ'ye Gidiş Sebeplerinin Gruplara Göre Dağılımı 36
Tablo 19. GDM ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 36
Tablo 20. ELA'nın Klinik ve Demografik Parametrelerle İlişkisi (n=75) 37
Tablo 21. SYP'in Klinik ve Demografik Parametrelerle İlişkisi (n=75) 39
Tablo 22. GDM Tedavi Türüne Göre ELA ve SYP Düzeyleri 39
Tablo 23. YDYBÜ Gidiş Durumuna Göre ELA ve SYP Düzeylerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 24. GDM ve Kontrol Gruplarında Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 25. YDYBÜ'ye Gidişe Göre Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması 40
Tablo 26. ELA ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar 40
Tablo 27. SYP ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar 41
Tablo 28. YDYBÜ'ye Gidişte Biyobelirteçlerin Ayırıcı Gücünün ROC Analizi ile Değerlendirilmesi 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2005-2018 Yıllarında GDM'nin Küresel Yaygınlığı 5
Şekil 2. GDM Fizyopatolojisi 8
Şekil 3. Risk Faktörleri Sınıflandırması 11
Şekil 4. GDM Hastalarının Postpartum Takibi 20
Şekil 5. YDYBÜ'ye Gidişte Biyobelirteçlerin Ayırıcı Gücünün ROC Analizi ile 42

ÖZET

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı Almış ve Sağlıklı Gebelerde Kord Kanındaki Elabela ve Sinaptofizin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmamızda Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu (GDM) gebelerde ve sağlıklı gebelerde kord kanındaki Elabela (ELA) ve Synaptofizin (SYP) düzeylerini karşılaştırmayı ve bu düzeylerin yenidoğan sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmamız prospektif bir araştırma olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2025 – Mayıs 2025 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma için, GDM tanılı (Grup 1, n=45) ve GDM'si olmayan sağlıklı (Grup 2, n=45) toplam 90 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, kord kanındaki ELA ve SYP düzeyleri, yenidoğanların APGAR skoru, bebeklerin yenidoğan yoğun bakıma yatış durumları ve yenidoğan bebeklerin ağırlıkları veri tabanına kaydedilerek istatistiksel olarak gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,043). Vücut kitle indeksi GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,002). GDM grubunda yeni doğanların ortalama doğum ağırlığı, kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,024). 1. ve 5. dakika Apgar skorları GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,024 ve p=0,003).GDM tanılı grupta sezaryen ile doğum oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek idi (p<0,001). GDM tanılı hasta grubunda Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ)'ne gidiş oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,292), ELA düzeyleri GDM grubunda ortalama olarak daha yüksek bulunmuştur (584,3 ng/L) ancak bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,405). SYP düzeyleri GDM grubunda kontrol grubuna göre hem ortalama hem de medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001). Her iki grupta da SYP düzeyleri, YDYBÜ'e giden bebeklerde

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,031).

Sonuçlar: Elde ettiğimiz bulgular SYP'nin yenidoğan bebeklerin yoğun bakım ihtiyacını öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık ELA düzeyinin GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen YDYBÜ'ne gidişi öngörmede aynı potansiyel güce sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, Kord Kanı, Elabela, Sinaptofizin, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Biyokimyasal Belirteç, APGAR Skoru.

ABSTRACT

Comparison of Elabela and Synaptophysin Levels in Cord Blood of Pregnant Women Diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Women

Objective: In this study, we aimed to compare the levels of Elabela (ELA) and Synaptophysin (SYP) in cord blood between pregnant women with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and healthy pregnant women, and to evaluate the effects of these levels on neonatal outcomes.

Materials and Methods: This thesis study is a prospective research conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Konya City Hospital, University of Health Sciences, between January 2025 and May 2025. For the research, a total of 90 pregnant women were included, comprising those diagnosed with GDM (Group 1, n=45) and healthy participants without GDM (Group 2, n=45). The demographic data, laboratory results, cord blood ELA and SYP levels, neonatal APGAR scores, neonatal intensive care unit admission status, and newborn birth weights of the participants included in the study were recorded in the database and statistically compared between the groups.

Results: The mean age was statistically significantly higher in the GDM group compared to the control group ($p=0.043$). Body mass index was statistically significantly higher in the GDM group compared to the control group ($p=0.002$). The mean birth weight of newborns in the GDM group was statistically significantly higher than in the control group ($p=0.024$). The 1st and 5th minute Apgar scores were statistically significantly lower in the GDM group compared to the control group ($p=0.024$ and $p=0.003$, respectively). The cesarean delivery rate was statistically significantly higher in the GDM-diagnosed group compared to the control group ($p<0.001$). The rate of Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission in the GDM-diagnosed patient group was not statistically significant compared to the control group ($p=0.292$). ELA levels were found to be higher on average in the GDM group (584.3 ng/L); however, this difference was not statistically significant between the groups ($p=0.405$). SYP levels were found to be statistically significantly higher in the GDM

group compared to the control group in both mean and median values ($p<0.001$). In both groups, SYP levels were found to be statistically significantly higher in infants admitted to the NICU ($p=0.031$).

Conclusions: Our findings suggest that SYP may be a potential biomarker for predicting the need for intensive care in newborns. However, although ELA levels were higher in the GDM group, they did not have the same potential power to predict admission to the NICU.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Cord Blood, Elabela, Synaptophysin, Neonatal Intensive Care Unit, Biochemical Marker, APGAR score.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte en sık karşılaşılan metabolizma bozukluğu Diabetes Mellitus (DM)'dur. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden bir glikoz intoleransıdır. Prevelansı Birleşik Devletler'de %20, Asya ülkelerinde %12, Avrupa'da %7 ve ülkemizde de benzer şekilde %7-8 civarındadır. Gebelikteki DM'nin %10'u pregestasyonel DM, %90'ı GDM olup pregestasyonel DM'nin de %2'si tip-,1 DM %8'i tip-2 DM şeklindedir (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GDM sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak tanı ve testlerdeki eşik değerlerinin düşürülmesi olabileceği gibi, artmış obezite sıklığı da olabilir. Doğum sonrası GDM tanısı olan hastaların %3-35'inde ise bozulmuş glukoz toleransı ya da açlık glukozu, %2-14'ünde Tip 2 diyabet tespit edilmiştir (2).

Hamilelik sırasında GDM tespiti için 24-28. haftalar arasında hem tek adımlı hem de iki adımlı oral glikoz tolerans testi uygulanır (3).

Elabela (ELA), yakın zamanda keşfedilen 32 amino asitlik bir peptid hormonu olup, kardiyak gelişim ve anjiyogenez süreçlerinde kritik roller üstlenmektedir. ELA, apelin peptid ailesi üyesi olarak APJ reseptörü aracılığıyla sinyal iletimi gerçekleştirmekte ve özellikle embriyonik mezoderm oluşumu, kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesi ve böbrek fizyolojisinde etkin görevler üstlenmektedir. Patofizyolojik koşullarda, ELA ekspresyonundaki değişimler preeklampsi, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynayabilmektedir (4-6).

Synaptofizin (SYP) ise, sinaptik vezikül membranında lokalize olan 38 kDa ağırlığında transmembran glikoprotein olup, nörotransmitter salınımı ve sinaptik vezikül döngüsünün düzenlenmesinde merkezi öneme sahiptir. İmmünohistokimyasal analizlerde SYP ekspresyonu, sinaptik yoğunluğun ve sinaptik plastisitenin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında, SYP ekspresyon

seviyelerindeki azalma, sinaptik disfonksiyonun ve nöronal bağlantı kaybının erken göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (7-9).

Gestasyonel Diabetes Mellitusun olumsuz gebelik ve yenidoğan sonuçlarına sebep olan en önemli metabolik bozukluklardan biri olması nedeni ile GDM ile ilgili yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. ELA ve SYP'nin kardiyovasküler ve nörolojik problemlerdeki önemi gün geçtikçe yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmaktadır. GDM'li anne bebeklerinde en sık görülen anomalilerden biri de kardiyovasküler hastalıklar olup, Yenidoğanın Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatmasında büyük rol oynamaktadır. Biz de çalışmamızda GDM'li gebelerde ve sağlıklı gebelerde bu markerların düzeyleri arasındaki farkı araştırmak ve bu farkın yenidoğan üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ilk kez tespit edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmakta olup gebelik öncesinde tanısı konmuş diyabet vakalarını kapsamamaktadır. Gebelik sürecinde artan hormon seviyelerine bağlı olarak gelişen fizyolojik insülin direnci, pankreas beta hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayamaması durumunda GDM gelişmektedir (10). Doğum sonrasında genellikle glukoz metabolizması normale dönse de, GDM öyküsü olan bireylerde uzun vadede tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (11). Bu nedenle GDM, hem anne hem de fetüs sağlığı açısından dikkatli izlenmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur.

Gestasyonel diabetes mellitus, tüm gebeliklerin yaklaşık %2-25'ini etkileyen ve tanı kriterleri ile tarama protokollerinin standardizasyonu konusunda halen global bir konsensüsün sağlanamadığı kompleks bir metabolik bozukluktur (International Diabetes Federation, 2023). Maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve uygun tedavi kritik öneme sahiptir.

2.1.2. Tarihsel Gelişim

Gebelik sırasında glukoz metabolizmasındaki bozuklukların tanımlanması 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. Ancak GDM terimi ilk kez 1957 yılında kullanılmaya başlanmıştır. O'Sullivan ve Mahan tarafından 1964 yılında geliştirilen ve 100 gram oral glukoz tolerans testine (OGTT) dayanan tanı kriterleri, uzun yıllar GDM tanısının temelini oluşturmuştur. Bu kriterler, ilerleyen dönemlerde gebelikteki fizyolojik değişikliklere göre modifiye edilmiştir (12).

2008 yılında tamamlanan Hiperglisemi ve Gebelikte Advers Sonuçlar çalışması, maternal hiperglisemi ile maternal ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren dönüm noktası niteliğinde bir araştırma olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

(International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups - IADPSG), 2010 yılında yeni tanı kriterleri önermiştir (IADPSG Consensus Panel, 2010) (13). Bu yeni kriterler, maternal hipergliseminin daha düşük eşik değerlerinde bile advers gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

2.1.3. Epidemiyoloji ve Global Prevalans

Gestasyonel Diabetes Mellitus prevalansı, tarama yöntemleri, tanı kriterleri, çalışma popülasyonunun özellikleri ve coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. IADPSG kriterlerinin kullanılmasıyla birlikte GDM prevalansı dünya genelinde belirgin şekilde artmıştır. Global olarak değerlendirildiğinde, tüm gebeliklerin yaklaşık %14'ünün GDM ile komplike olduğu tahmin edilmektedir (14).

Bölgesel olarak incelendiğinde, Güney Asya ülkelerinde (Hindistan, Bangladeş, Sri Lanka) %20-30, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde %15-25, Kuzey Amerika'da %8-18, Avrupa'da %5-15, Avustralya'da %12-15, Afrika ülkelerinde %6-14 arasında değişen prevalans oranları bildirilmektedir (Şekil 1) (Tablo 1) (13).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, kullanılan tanı kriterlerine göre %4-24 arasında değişen prevalans oranları saptanmıştır. IADPSG kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda ise bu oran yaklaşık %15-20 olarak bildirilmiştir (15).

Gestasyonel Diabetes Mellitus prevalansındaki global artış, obezitenin yaygınlaşması, fiziksel aktivitenin azalması, maternal yaşın ilerlemesi ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler gibi faktörlere bağlanmaktadır. Son yıllarda, özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde, sedanter yaşam tarzının artması ve metabolik sağlık parametrelerindeki olumsuz değişiklikler nedeniyle GDM insidansında artış eğilimi gözlenmektedir (16,17).



Şekil 1. 2005-2018 Yıllarında GDM'nin Küresel Yaygınlığı [WHO Bölgesine Göre GDM Medyan (Çeyrekler Arası Aralık) Prevalansı (%)].

Tablo 1. GDM Prevelansı

Bölge	Prevalans (%)	Kaynak
Kuzey Amerika	6-15%	Zhu & Zhang, 2016
Avrupa	2-6%	Buckley et al., 2012
Asya	8-25%	Cho et al., 2018
Afrika	0-13.9%	Macaulay et al., 2014
Türkiye	8.7-15.7%	Özgü-Erdinç et al., 2019

2.1.4. Etyopatogenez

2.1.4.1. Gebelik Sırasında Glukoz Homeostazı: Normal gebelikte, fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla maternal metabolizmada önemli adaptasyonlar meydana gelmektedir. Gebelik fizyolojisinde insülin duyarlılığının azalması ve rölatif insülin direncinin gelişimi, fetal büyüme için gerekli glukozun korumasını sağlayan biyolojik bir adaptasyondur (18).

Tablo 2. Gebelikte Metabolik Değişiklikler (19)

Gebelik Trimesterleri	Metabolik Değişiklikler
1. Trimester	↑ İnsülin sensitizitesi
2. Trimester	Normal insülin sensitizitesi
3. Trimester	↓ İnsülin sensitizitesi (%50-60 azalma)

Erken gebelik döneminde (ilk trimester), artan östrojen ve progesteron düzeyleri, pankreas beta hücrelerinde hipersekresyon ile birlikte periferik insülin duyarlılığında hafif bir artışa neden olmaktadır. Bu dönemde bazal insülin salgısı artarken, açlık plazma glukoz konsantrasyonları hafifçe düşmektedir. Ayrıca, maternal yağ depolarında artış gözlenmektedir (Tablo 2) (20, 21).

İkinci ve üçüncü trimesterda ise artan plasental hormonların (human plasental laktogen, progesteron, kortizol, prolaktin ve tümör nekrozis faktör- α (TNF-α) gibi) etkisiyle progresif bir insülin direnci gelişmektedir. Bu dönemde insülin duyarlılığı, gebelik öncesi düzeyle karşılaştırıldığında yaklaşık %50-60 oranında azalmaktadır. Artan insülin direncini kompanse etmek için pankreas beta hücrelerinde yaklaşık %200-250 oranında insülin sekresyonu artışı meydana gelmektedir. GDM gelişen gebelerde ise, beta hücre fonksiyonunun yetersiz kalması sonucu hiperglisemi ortaya çıkmaktadır (Tablo 2) (22, 23).

Gebelikte insülin direncinin moleküler mekanizmaları komplekstir ve multiple faktörlerin etkileşimi söz konusudur. İnsülin sinyal yolağındaki defektler, insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonunun bozulması, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktivitesinin azalması ve protein kinaz B (PKB/Akt) aktivasyonunun inhibisyonu, insülin direnciyle ilişkili temel moleküler değişikliklerdir (Tablo 3) (24).

Tablo 3. İnsülin Rezistansı Gelişimi (25)

Plasental Kaynaklı Faktörler	**Adipoz Doku Kaynaklı**
Human Placental Lactogen (hPL)	Adinopektin azalması
Growth Hormone Variant	Leptin artışı
Kortizol artışı	Rezistin artışı

Plasental hormonların yanı sıra, gebelikte artan pro-inflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-6) ve adipokinler (leptin, resistin), insülin sinyal yolağında bozukluklara yol açarak insülin direncini artırmaktadır. Özellikle TNF-α'nın, insülin reseptör substrat-1'in serin rezidülerinin fosforilasyonunu artırarak insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (26).

Gebelikte gelişen oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresinin de insülin direnci patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin artışı, insülin sinyalizasyonunu bozarak periferik dokularda glukoz alımını azaltmaktadır. Ayrıca, endoplazmik retikulum stresinin, c-Jun N-terminal kinaz aktivasyonuna ve sonuçta IRS proteinlerinin inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir (27).

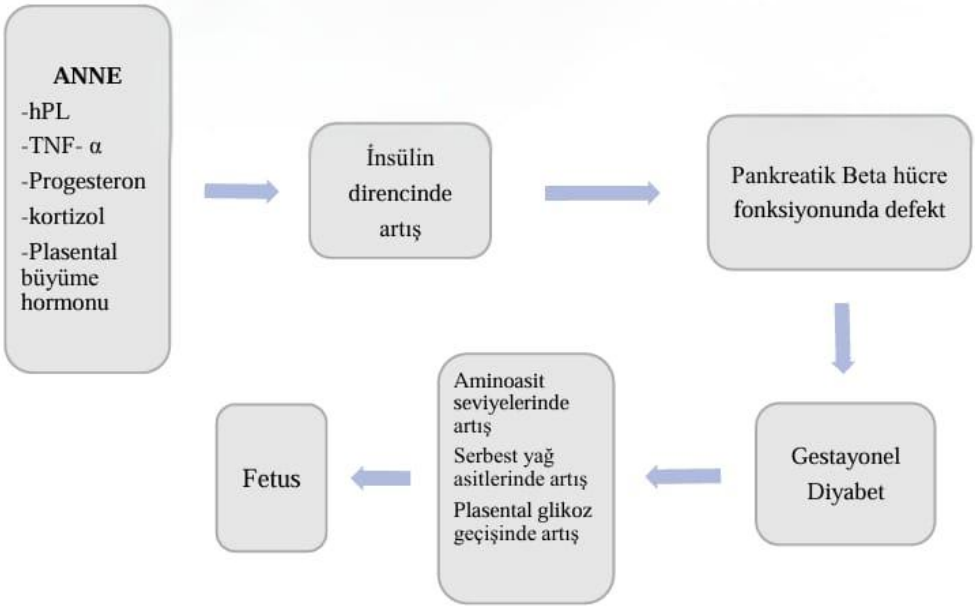
2.1.4.2. Plasental Hormonların Rolü: Plasenta, gebelik sırasında maternal insülin direncinin gelişiminde merkezi rol oynayan çeşitli hormonlar ve sitokinler salgılamaktadır. HPL,progesteron, östrojen, kortizol, growth hormon varyantı, prolaktin ve plasental growth hormon gibi plasental hormonlar, insülin antagonistik etki göstermektedir (28).

Human Plasental Lactogen, gebelikte insülin direncine katkıda bulunan en önemli plasental hormonlardan biridir. HPL, lipolizi stimüle ederek serbest yağ asitlerinin düzeyini artırmakta ve bu artış, kas dokusunda insülin aracılı glukoz alımını inhibe etmektedir. Ayrıca, HPL'nin doğrudan beta hücre fonksiyonunu etkileyerek insülin sekresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (29).

Plasental Growth Hormon, Maternal Growth Hormon'un yerini alarak ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-I)'in üretimini stimüle ederek insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Progesteron, glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek periferik insülin direncini artırmaktadır. Kortizol, glukoneogenezi stimüle ederek ve periferik glukoz alımını inhibe ederek hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (30).

Plasental mikropartiküller ve ekzozomlar aracılığıyla salınan microRNA'lar (miRNA), maternal metabolizmayı düzenlemekte ve insülin duyarlılığını etkilemektedir. Özellikle miR-222, miR-29a ve miR-126 gibi bazı miRNA'ların GDM patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir (31).

GDM fizyolojisi Şekil-2'de kısaca özetlenmiştir.



Şekil 2. GDM Fizyopatolojisi

2.1.4.3. Genetik Faktörler: GDM patogenezinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. GDM'li kadınların birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet prevalansının yüksek olması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Ayrıca, ikiz çalışmaları ve aile çalışmaları, GDM'nin kalıtılabilirlik oranının yaklaşık %35-70 arasında olduğunu göstermektedir (32).

Genom çapında ilişki çalışmaları ve aday gen çalışmaları, GDM ile ilişkili çeşitli genetik varyantları tanımlamıştır. TCF7L2, MTNR1B, GCK, KCNJ11, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/2B ve SLC30A8 gibi genler, beta hücre fonksiyonu, insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması ile ilişkili olup GDM gelişiminde rol oynamaktadır (33).

Epigenetik modifikasyonlar (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-coding RNA'lar), çevresel faktörler ile genetik yatkınlık arasındaki etkileşimi düzenleyerek GDM patogenezine katkıda bulunmaktadır. Maternal obezite, diyet, fiziksel aktivite, yaş ve çevresel toksinlere maruziyet gibi faktörler, epigenetik değişikliklere yol açarak GDM riskini etkileyebilmektedir (34).

Son yıllarda, GDM'nin moleküler patogenezi üzerine yapılan araştırmalar, mikrobiota-bağırsak-beyin aksının, plasental mikrobiota ve metabolitlerin de metabolik regülasyonda rol oynadığını göstermektedir. Bu alandaki ileri araştırmalar, GDM'nin erken tanı ve tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (35).

2.1.5. Risk Faktörleri

2.1.5.1. Maternal Faktörler: GDM gelişimi için en güçlü risk faktörlerinden biri maternal obezitedir. Pregestasyonel vücut kitle indeksi (VKİ) ≥30 kg/m² olan kadınlarda, normal kilolu kadınlara kıyasla GDM riski 2-8 kat artmaktadır (20). Obezite, insülin direncini artıran kronik düşük dereceli inflamasyon, artmış serbest yağ asitleri düzeyi ve adipokin disregülasyonu ile ilişkilidir.

Polikistik over sendromu (PCOS), dislipidemi, hipertansiyon, non-alkolik karaciğer yağlanması ve diğer insülin direnci ile ilişkili durumlar, GDM riskini artırmaktadır. PCOS'lu kadınlarda GDM gelişme riski, PCOS olmayan kadınlara göre yaklaşık 2-4 kat daha yüksektir (36).

Çeşitli endokrin bozukluklar (hipotiroidizm, hipertiroidizm, Cushing sendromu, akromegali), glukoz metabolizmasını etkileyerek GDM riskini artırmaktadır. Özellikle subklinik hipotiroidizm, gebelikte insülin direncini artırarak GDM gelişimine katkıda bulunabilmektedir (37).

2.1.5.2. Ailesel ve Genetik Predispozisyon: Aile öyküsü, GDM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet öyküsü olan kadınlarda GDM riski yaklaşık 2-6 kat artmıştır. Bu genetik yatkınlık, beta hücre fonksiyonu, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ile ilişkili genlerdeki varyasyonlarla açıklanmaktadır (38).

Gestasyonel Diabetes Mellitus gelişiminde rol oynayan aday genler arasında, GCK, KCNJ11, TCF7L2, MTNR1B, CDKAL1, IGF2BP2, PPARG, CDKN2A/2B, IRS1 ve SLC30A8 gibi genler bulunmaktadır. Bu genler, pankreas beta hücre gelişimi, insülin sekresyonu, insülin sinyalizasyonu ve glukoz metabolizması ile ilişkilidir (33).

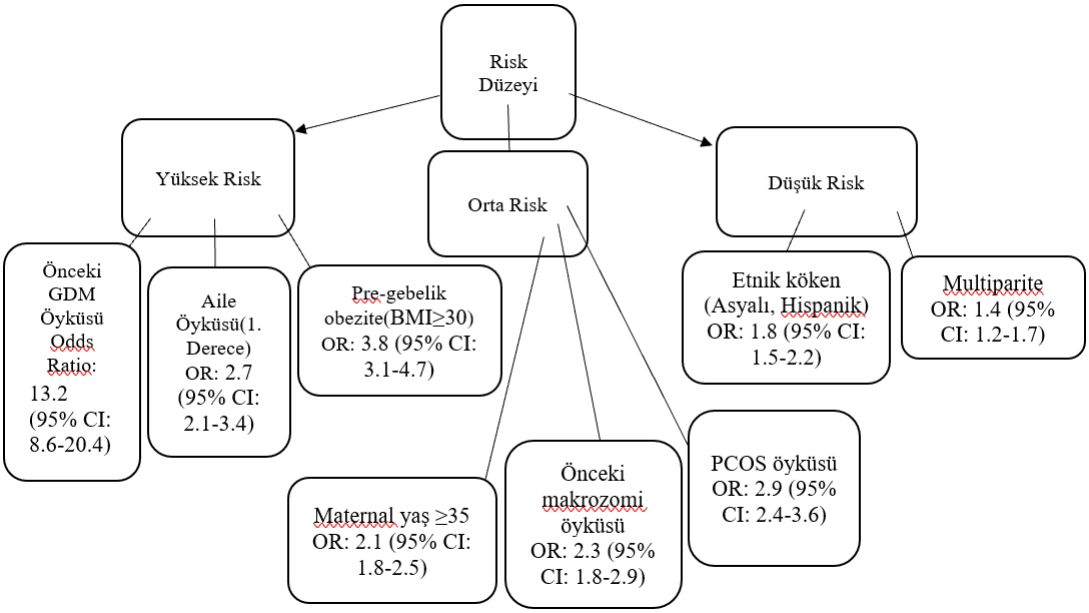
Monozigotik ikizlerde GDM konkordans oranının, dizigotik ikizlere göre daha yüksek olması, genetik faktörlerin önemini desteklemektedir. GDM'nin kalıtılabilirlik oranı yaklaşık %35-70 arasında değişmektedir (33).

2.1.5.3. Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler: Yaşam tarzı faktörleri, GDM gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Prekonsepsiyonel dönemde ve gebelik süresince fiziksel aktivite düzeyinin düşük olması, GDM riskini artırmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırarak ve inflamasyonu azaltarak GDM riskini yaklaşık %30-50 oranında azaltabilmektedir (39).

Diyet kompozisyonu, GDM gelişimini etkilemektedir. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlardan zengin, rafine şeker ve doymuş yağ içeriği yüksek, posa içeriği düşük bir diyet, GDM riskini artırmaktadır. Buna karşılık, Akdeniz tipi diyet, "Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları" diyeti ve bitkisel protein ağırlıklı beslenme tarzının GDM riskini azalttığı gösterilmiştir (39).

D vitamini eksikliği, GDM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını düzenleyerek glukoz metabolizmasında rol oynamaktadır. Prekonsepsiyonel ve erken gebelik döneminde D vitamini düzeyi düşük olan kadınlarda GDM riski yaklaşık 1.5-2 kat artmış olduğu bildirilmektedir (40).

GDM gelişimindeki risk faktörleri Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Risk Faktörleri Sınıflandırması (18) *PCOS : Polikistik Over Sendromu*

2.1.6. Tanı Yaklaşımları

2.1.6.1. Uluslararası Tanı Standartları: Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısında en yaygın kabul gören kriterler International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) tarafından önerilen standartlardır. Bu kriterlere göre, 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılan 75 gram OGTT sonucunda aşağıdaki değerlerden herhangi birinin aşılması durumunda GDM tanısı konmaktadır: açlık plazma glikozu ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L), 1. saat ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L), 2. saat ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L) (Tablo 4) (41).

Tablo 4. Çeşitli Organizasyonların Tanı Kriterleri

	OGTT	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat
IADPSG*	75 g	92	180	153	-
ACOG**	100 g	105	190	165	145
WHO*	75 g	126	-	140	-
ADA**	100 g	95	180	155	140

** GDM tanısı bir veya daha fazla değerin eşit ya da yüksek olmasıyla koyulur.*

***GDM tanısı iki veya daha fazla değerin eşit ya da yüksek olmasıyla koyulur.*

GDM; Gestasyonel diabetes mellitus, ADA; Amerikan Diyabet Derneği, ACOG; Amerikan Jinekoloji Obstetrisyen Derneği, WHO; Dünya Sağlık Örgütü, IADPSG; Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

2.1.6.2. Alternatif Tanı Yaklaşımları: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ise iki aşamalı tarama yaklaşımını önermektedir. Bu yaklaşımda önce 50 gram glikoz yükleme testi(GCT) uygulanmakta, 1. saat değeri ≥140 mg/dL olan hastalarda 100 gram OGTT ile tanı doğrulanmaktadır. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre 100 gram OGTT'de dört değerden ikisinin anormal olması durumunda GDM tanısı konmaktadır (Tablo 5) (42).

Tablo 5. Tanı Testleri Karşılaştırması (43)

Test	**Sensitivite (%)**	**Spesifisite (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**
75g OGTT (IADPSG)	85-90	75-80	15-25	98-99
100g OGTT (C&C)	80-85	85-90	20-30	97-98
HbA1c	60-70	90-95	25-35	95-97

IADPSG; Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği.

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

2.1.7. Tarama Yöntemleri

2.1.7.1. Evrensel Tarama: Günümüzde çoğu rehber, tüm gebelere 24-28. gestasyonel haftalar arası GDM taraması yapılmasını önermektedir. Evrensel tarama yaklaşımı, risk faktörü bulunmayan hastalarda da GDM gelişebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Bu yaklaşımın, tanı konulmamış GDM vakalarının azaltılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (Tablo 6) (44).

Tablo 6. Tarama Stratejileri (43)

Yaklaşım	**Uygulama**	**Avantajlar**	**Dezavantajlar**
Evrensel Tarama	Tüm gebelere OGTT	Yüksek sensitivite	Maliyet, zaman
Risk Bazlı	Sadece riskli gruplara	Düşük maliyet	Vakaların kaçması
İki Aşamalı	1. GCT, 2. OGTT	Pratik	Kompleks protokol

GCT: Glukoz Yükleme Testi, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.

2.1.7.2. Risk Faktörü Temelli Tarama: Yüksek risk grubundaki hastalar için erken dönem tarama (gebeliğin ilk trimesterinde) önerilmektedir. Yüksek risk faktörleri arasında önceki gebelikte GDM öyküsü, aile öyküsünde tip 2 DM, polikistik over sendromu, maternal obezite (BMI ≥30) ve makrozomik bebek doğum öyküsü yer almaktadır (Tablo 7) (43).

Tablo 7. Optimal Tarama Periyotları (43)

Optimal Tarama Periyodları
24-28. gestasyon haftası: Standart tarama
16-20. hafta: Yüksek riskli hastalar için erken tarama
32-36. hafta: Erken taramada negatif, yüksek riskli hastalar

2.1.7.3. Yeni Tarama Biomarkerları: Son yıllarda HbA1c, fruktosamin ve rastgele plazma glikozu gibi alternatif tarama testleri araştırılmaktadır. Özellikle HbA1c'nin ilk trimesterde GDM riskini öngörmede faydalı olabileceği gösterilmiştir, ancak henüz standart tarama testlerinin yerini almamıştır (45).

2.1.8. Tedavi Yaklaşımları

2.1.8.1.Yaşam Tarzı Müdahaleleri: GDM tedavisinin ilk basamağı yaşam tarzı değişiklikleridir. Diyet düzenlemesi, düzenli fiziksel aktivite ve kan glikoz düzeylerinin yakın takibi temel tedavi bileşenlerini oluşturmaktadır. Kanıta dayalı beslenme önerileri arasında karbonhidrat kısıtlaması (%35-45), protein artırımı (%20-25) ve öğün saatlerinin düzenli olması yer almaktadır (46).

Diyet Programı:

- **Kalori dağılımı**: 40% karbohidrat, 20% protein, 40% yağ
- **Öğün planı**: 3 ana + 3 ara öğün
- **Kompleks karbohidrat**: Düşük glisemik indeksli besinler

2.1.8.2. Medikal Tedavi: Yaşam tarzı müdahalelerine rağmen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. İnsülin gebelikte güvenli olan ilk seçenek ilaçtır. Kısa etkili (aspart, lispro) ve uzun etkili (detemir, glargin) insülin analogları da gebelikte güvenle kullanılabilmektedir. Metformin ve gliburid gibi oral antidiyabetik ajanlar ise seçilmiş vakalarda alternatif olarak değerlendirilebilmektedir (Tablo 8) (47).

Tablo 8. Farmakolojik Tedavi

İlaç	Başlangıç Dozu	Maksimum Doz	Güvenlik Profili
İnsülin	0.3-0.5 U/kg/gün	Gerektiği kadar	FDA Kategori B
Metformin	500 mg 2x1	2000 mg/gün	FDA Kategori B
Gliburid	2.5 mg 1x1	20 mg/gün	Sınırlı kullanım

FDA : Food and Drug Administration.

2.1.8.3. Glisemik Hedefler: Amerikan Diabetes Derneği tarafından önerilen glisemik hedefler şu şekildedir: açlık glukoz <95 mg/dL, postprandial 1. saat <140 mg/dL, postprandial 2. saat <120 mg/dL. Bu hedeflere ulaşmak için hastaların düzenli kan glikoz monitörizasyonu yapması gerekmektedir (Tablo 9) (48).

Tablo 9. Glisemik Hedefler

Parametre	Hedef Değer	Kaynak
Açlık glukoz	<95 mg/dL (5.3 mmol/L)	ADA 2023
1 saat postprandiyal	<140 mg/dL (7.8 mmol/L)	ACOG 2018
2 saat postprandiyal	<120 mg/dL (6.7 mmol/L)	Endocrine Society

ADA; Amerikan Diyabet Derneği, ACOG; Amerikan Jinekoloji Obstetrisyen Derneği

2.1.9. Doğum Zamanlaması

2.1.9.1. Term Doğum Yönetimi: İyi kontrol edilen GDM'li hastalarda 39. gestasyonel haftaya kadar beklenmesi ve spontan doğumun başlaması önerilmektedir. Ancak kötü glisemik kontrol, makrozomi varlığı veya diğer obstetrik endikasyonlar durumunda 37-38. haftalar arası doğum planlanabilmektedir (49).

2.1.10. Doğum Şekli Kararı

GDM tek başına sezaryen endikasyonu oluşturmamaktadır. Ancak makrozomi (tahmini fetal ağırlık >4500 gram), polihidramniyos veya obstetrik komplikasyonlar varlığında sezaryen tercih edilebilmektedir. Vajinal doğumda omuz distosisi riski göz

önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır (50).

2.1.11. İntrapartum Glikoz Yönetimi

Doğum sırasında maternal kan glikozu 70-110 mg/dL aralığında tutulması hedeflenmektedir. Bu amaçla sürekli glikoz monitörizasyonu ve gerektiğinde insülin infüzyonu uygulanmaktadır. İntrapartum hiperglisemi, neonatal hipoglisemi riskini artırdığından dikkatli takip edilmesi gerekmektedir (51).

2.1.12. Maternal Komplikasyonlar

2.1.12.1. Akut Komplikasyonlar: GDM, gebelik döneminde çeşitli akut komplikasyonlara yol açabilmektedir. Polihidramniyos, GDM'li hastaların %10-30'unda görülen önemli bir komplikasyondur ve preterm doğum riskini artırmaktadır. Preeklampsi riski de GDM'li hastalarda 2-4 kat artmış durumdadır. Ayrıca gebelik döneminde ketoasidoz riski, özellikle tip 1 DM mevcut olan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir durumdur (52).

2.1.12.2. Uzun Dönem Maternal Riskler: GDM öyküsü olan kadınlarda gelecek yıllarda tip 2 DM gelişme riski normal populasyona göre 7-10 kat artmıştır. Bu risk özellikle erken postpartum dönemde yüksek olup, hastaların %5-10'unda doğumdan sonraki ilk yıl içinde tip 2 DM gelişmektedir. Kardiyovasküler hastalık riski de artmış olup, metabolik sendrom bileşenleri sıklıkla görülmektedir (Tablo 10) (11).

Tablo 10. Maternal Komplikasyonlar

Komplikasyon	GDM Riski (%)	Normal Gebelik (%)	RR (95% CI)
AKUT KOMPLİKASYONLAR			
Preeklampsi	15-20	5-8	2.3 (1.8-2.9)
Polihidramnios	10-15	1-3	4.2 (2.8-6.3)
Erken doğum	15-25	8-12	1.8 (1.4-2.3)
DOĞUM KOMPLİKASYONLARI			
Sezaryen	45-60	25-30	1.9 (1.6-2.3)
Doğum travması	8-12	2-4	3.1 (2.1-4.6)
UZUN DÖNEM			
Tip 2 DM (10 yıl)	35-60	5-10	7.4 (4.9-11.2)
Metabolik sendrom	25-40	8-15	2.8 (2.1-3.7)

2.1.13. Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

2.1.13.1. Fetal Komplikasyonlar: Maternal hiperglisemi, fetal hiperinsülinizme yol açarak makrozomi gelişimine neden olmaktadır. Makrozomi (doğum ağırlığı >4000 gram), GDM'li gebeliklerin %15-45'inde görülmektedir ve doğum travması, omuz distosisi riskini artırmaktadır.Fetal diürezin artması sonucu gelişen polihidramniyos da fetal diürezin artması sonucu gelişen önemli bir komplikasyondur (19).

2.1.13.2. Neonatal Komplikasyonlar: Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan komplikasyon hipoglisemidir (%25-40). Neonatal hipoglisemi, fetal hiperinsülinizmin doğum sonrası devam etmesi sonucu gelişmektedir. Respiratuvar distres sendromu riski de artmış olup, akciğer matürasyonundaki gecikmeye bağlanmaktadır.Polisitemi Hipokalsemi ve hipomagnesemi diğer önemli neonatal komplikasyonlardır (Tablo 11) (53).

Tablo 11. Fetal/Neonatal Komplikasyonlar

Komplikasyon	**İnsidans (%)**	**Patogenez**	**Önleme Stratejisi**
Makrozomi	15-45	Fetal hiperinsulinemi	Glisemik kontrol
Hipoglisemi	10-25	Reaktif hiperinsulinemi	Erken beslenme
Respiratuar Distress Sendromu	5-15	Surfaktan matürasyonu gecikmesi	Steroid, glisemik kontrol
Hiperbilirubinemi	15-30	Hemoliz artışı	Yakın takip
Hipokalsemi	5-10	Maternal hipomagnesemi	Elektrolit takibi

2.1.13.3. Uzun Dönem Çocukluk Çağı Riskleri: GDM'ye maruz kalan çocuklarda obezite, tip 2 DM ve metabolik sendrom riski artmıştır. Bu durum "Barker hipotezi" ile açıklanmakta ve intrauterin dönemde metabolik programlanmanın uzun dönem etkilerini göstermektedir. Çocukluk çağı obezite riski 2-3 kat artmış durumdadır (Tablo 12) (54).

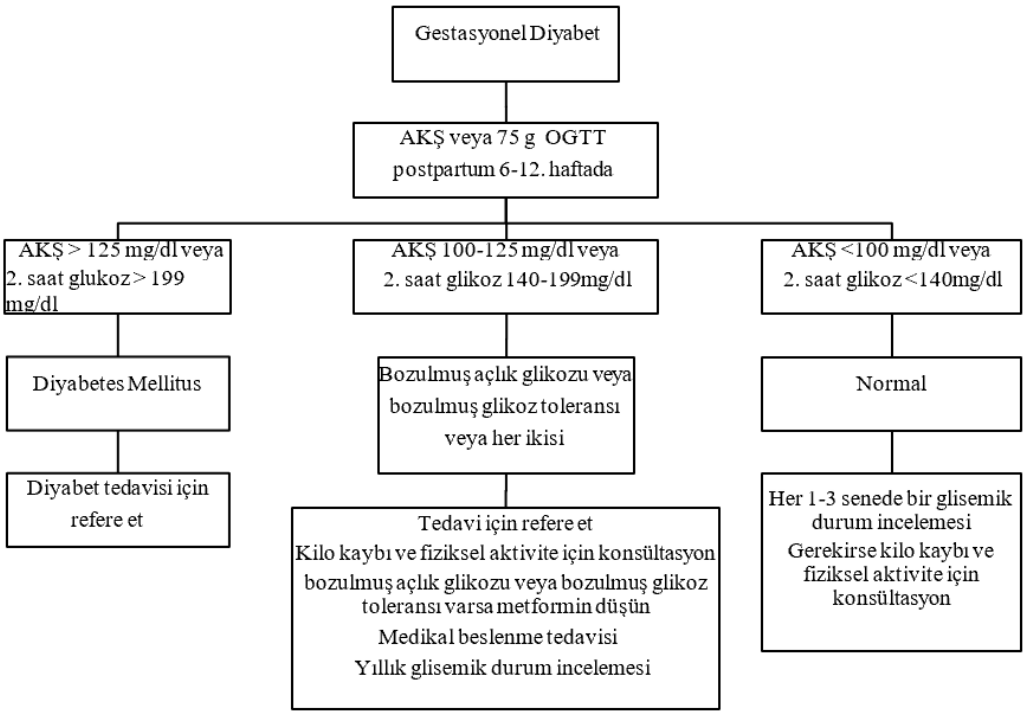
Tablo 12. Çocukluk/Adölesan Dönem Riskler

Obezite riski: 2,3 kat artış (OR: 2.31, 95% CI: 1.85-2.88)
Tip 2 DM riski: 8,2 kat artış (OR: 8.18, 95% CI: 4.5-14.9)
Metabolik sendrom: 3,1 kat artış (OR: 3.13, 95% CI: 2.1-4.7)

2.1.14. Postpartum Takip ve İzlem

2.1.14.1. Erken Postpartum Değerlendirme: Doğumdan sonraki 6-12 hafta içinde 75 gram OGTT ile maternal glukoz toleransının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu test sonucunda normal glukoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glukoz toleransı veya DM tanısı konulmaktadır. Hastaların %10-15'inde sürekli hiperglisemi devam etmektedir (55).

2.1.14.2. Uzun Dönem İzlem Stratejileri: Postpartum normal glukoz toleransı saptanan hastalarda yıllık HbA1c veya açlık plazma glikozu ile takip önerilmektedir (Şekil 4). Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, yaşam tarzı önerilerinin sürdürülmesi ve sonraki gebeliklerde erken tarama planlanması gerekmektedir. Aile planlaması danışmanlığı da önemli bir bileşendir (56).



Şekil 4. GDM Hastalarının Postpartum Takibi

AKŞ: Açlık kan şekeri, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.

2.1.15. Önleme Stratejileri

2.1.15.1. Primer Önleme: GDM gelişimini önlemede en etkili yaklaşım sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesidir. Gebelik öncesi ideal vücut ağırlığına ulaşılması, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli fiziksel aktivite ve sigara kullanımının bırakılması primer önleme stratejileri arasında yer almaktadır. İnositol, probiyotikler ve vitamin D suplementasyonunun önleyici etkisi araştırılmaktadır (57).

2.1.15.2. Sekonder Önleme: Yüksek riskli hastalarda erken tanı ve müdahale ile komplikasyonların önlenmesi hedeflenmektedir. Risk skorlama sistemleri, genetik testler ve biyomarker çalışmaları gelecekteki önleme stratejilerinin geliştirilmesinde umut verici yaklaşımlardır (58).

2.2. ELABELA (ELA)

Elabela, diğer adlarıyla Apela veya Toddler olarak bilinen, 2013-2014 yıllarında keşfedilen 32 amino asitten oluşan hormonal bir peptittir (59,60). İnsanlarda APELA geni tarafından kodlanan ELA, G-protein bağlı APLNR reseptörü için endojen ligandlardan biridir ve apelinerjik sistem bileşeni olarak adipokin grubuna aittir (60, 61).

Elabela, insan embriyonik kök hücreler de dahil olmak üzere belirli hücre tipleri tarafından salgılanmaktadır. Zebra balığı zigotik transkripsiyon başlangıcında eksprese olan ELA, embriyonun naiv ektodermal hücrelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (4). Hormon, sağlıklı yetişkin böbreklerinde yüksek seviyelerde salgılanmaktadır ve insan sistemlerinin fizyolojik aktivitesinde kritik bir fonksiyona sahiptir (62).

2.2.1. Elabela'nın Fonksiyonel Özellikleri

Elabela hormonu, çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli roller üstlenmektedir. PI3K/AKT yolağı üzerinden hücre büyümesini destekleyici etkiler göstermekte ve hücre apoptozuna karşı koruyucu mekanizmalar sergilemektedir (63). Vasküler gelişim süreçlerinde, anjioblastların orta hatta migrasyon sürecinde rehberlik eden kritik bir faktör olarak işlev görmektedir (64).

Kardiyovasküler sistem açısından, ELA'nın kalp gelişimi için esansiyel bir hormon olduğu ve APJ reseptörü üzerinden sinyal iletimi gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. ELA eksikliğinin rudimenter kalp gelişimi veya kalp yokluğu ile sonuçlandığı embriyonik çalışmalarda gösterilmiştir (65).

ELA, ekstravillöz trofoblast diferansiasyonunu artırıcı etkiler göstermektedir. Bu peptit hormonunun plasental anjiogenez süreçlerindeki rolü, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkilendirilmektedir. ELA eksikliği olan fare modellerinde, proteinüri ve yüksek kan basıncı gibi preeklampsi benzeri semptomların geliştiği, bunun da defektif plasental anjiogenez nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (65).

2.3. SİNAPTOFİZİN

Sinaptik transmisyon, merkezi sinir sisteminin temel işleyiş mekanizmasını oluşturmaktadır (66). Bu süreçte, presinaptik terminalde bulunan sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımı, çok sayıda proteinin koordineli çalışmasıyla gerçekleşmektedir (67). SYP, bu protein ailesi içerisinde en yaygın çalışılan üyelerden biri olup, 1985 yılında ilk kez tanımlanmıştır (68). Protein, sinaptik vezikül membranının bir komponenti olarak işlev görmekte ve sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde kritik roller üstlenmektedir (69). SYP, 313 amino asitten oluşan ve yaklaşık 38 kDa moleküler ağırlığa sahip integral membran proteinidir (70). Protein, dört transmembran segmente sahiptir ve N- ile C-terminal bölgeleri sitoplazmik yüze bakmaktadır (71). SYP en karakteristik özelliği, sinaptik vezikül membranında tetramerik kompleksler halinde organize olmasıdır (72).

İnsan SYP geni, X kromozomunun kısa kolunda (Xp11.23-p11.22) lokalize olup, 9 eksondan oluşmaktadır (73). Protein ekspresyonu, embriyonik gelişimin erken dönemlerinde başlamakta ve yetişkin beyinde yüksek seviyelerde sürdürülmektedir (74). SYP mRNA'sı, özellikle korteks, hipokampus ve serebellumda yoğun olarak eksprese edilmektedir (75).

2.3.1. Fonksiyonel Özellikler ve Sinaptik Transmisyondaki Rolü

2.3.1.1. Kalsiyum Homeostazı ve Sinyal Transdüksiyonu: SYP, presinaptik kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Protein, voltaj-kapılı kalsiyum kanalları ile fiziksel etkileşim halinde bulunmakta ve kalsiyum influx'ının prostranskripsiyonel düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizma, sinaptik güç ve plastisite düzenlenmesinde temel öneme sahiptir (76).

2.3.1.2. Protein-Protein Etkileşimleri: SYP'nin, çok sayıda sinaptik protein ile etkileşim ağı vardır. Protein, synaptobrevin, syntaxin ve SNAP-25 gibi SNARE proteinleri ile kompleks oluşturmakta ve vezikül füzyon makinesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (77). Ayrıca, SYP-synaptobrevin etkileşimi, vezikül priming ve Ca2+ ile tetiklenen füzyon süreçlerinin koordinasyonunda kritik öneme sahiptir (78). SYP ekspresyonundaki değişiklikler, çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.Alzheimer hastalığında SYP seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmekte ve bu azalma kognitif fonksiyon kaybıyla ilişki göstermektedir (79). Parkinson hastalığında da benzer şekilde SYP ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (80). Şizofreni hastalarında yapılan post-mortem çalışmalar, SYP ekspresyonunda bölgesel değişiklikler olduğunu göstermektedir (81). Temporal lob epilepsisinde SYP ekspresyonunda değişiklikler gözlenmektedir (82). SYP, nöroendokrin tümörlerin tanısında da önemli bir immunohistokimyasal marker olarak kullanılmaktadır (83).

2.4. KORDON KANI

Kordon kanı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalara göre bu biyolojik materyalin özellikle hematopoetik kök hücreler bakımından zengin olması önemli bir terapötik kaynak olduğunu göstermektedir. Bu hücreler, çeşitli hematolojik ve immünolojik hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (84).

Kordon kanından elde edilen hematopoetik kök hücreler, geleneksel kemik iliği nakillerine alternatif olarak kullanılmakta ve özellikle çocuklarda akut lösemi, aplastik anemi ve doğuştan gelen immün yetmezliklerde umut vadeden sonuçlar sağlamaktadır (85). Ayrıca, HLA uyumu gereksiniminin nispeten daha esnek olması, kordon kanı nakillerini daha erişilebilir hale getirmiştir (86).

Bununla birlikte, kordon kanı yalnızca hematopoetik kök hücre değil, aynı zamanda mezenkimal kök hücreler gibi farklı kök hücre türlerini de içermektedir. Bu durum, rejeneratif tıpta kordon kanını potansiyel bir kaynak haline getirmiştir. Nitekim serebral palsi, tip 1 diyabet ve otizm spektrum bozuklukları gibi nörolojik ve metabolik hastalıklarda kordon kanı kaynaklı tedavi yaklaşımları üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir (87).

Etik açıdan değerlendirildiğinde, kordon kanının toplanması non-invaziv bir işlem olup, anne ve bebeğe herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Bu özelliği sayesinde gönüllü bağışa dayalı kamu bankalarında depolanması teşvik edilmektedir. Ancak özel bankacılık uygulamaları, etik ve sosyoekonomik tartışmalara da zemin hazırlamaktadır (88).

Sonuç olarak, kordon kanı; yüksek hücresel içeriği, geniş tedavi potansiyeli ve etik açıdan güvenli toplanma yöntemleri sayesinde günümüzde önemli bir yer edinmiştir. Gerek kamu politikalarının geliştirilmesi gerekse bilimsel araştırmaların teşviki, bu kaynağın daha etkin kullanımını sağlayacaktır.

Günümüzde özellikle beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkisi ile prevalansı artmakta olan GDM olumsuz gebelik ve yenidoğan sonuçları ile karşımıza çıkmaktadır. Anjiogenez ve kardiyovasküler sistem gelişim sürecinde kritik roller oynayan ELA ve sinaptik transmisyon, sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımı sürecinde etkin rol oynayan SYP'nin GDM'deki olumsuz yenidoğan sonuçları ile ilişkili olabileceğini düşündük ve aradaki ilişkiyi öğrenebilmek için bu çalışmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Çalışmamız T.C. Karatay Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 26.12.2024 tarih ve 2024/044 karar sayısı ile etik açıdan onay almıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü bilgilendirmeye ek olarak gönüllü / hasta katılım formları ile yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmamız Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2025 – Mayıs 2025 tarihler arasında başvuran 18-40 yaş aralığındaki hastalar dahil edilerek yapılan prospektif bir çalışmadır. GDM tanılı 45 hasta ve sağlıklı gebeliği olan 45 hasta olmak üzere 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar verileri doğum sırasında kordondan alınan atık kanlardan elde edilmiştir. Elde edilen kanlardan Human ELA ve Human SYP markerları çalışılmıştır. İkincil olarak hastaların yaş ortalaması, VKİ, yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı, 1.-5. Dk Apgar skorları, sezaryenle doğum oranları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YDYBÜ) gidiş durumu, kan gazında bakılan laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular her iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.2. Sarf Malzemeleri, Kitler ve Ekipmanlar

Sarf Malzemeleri ve Reaktifler:

- Serum ayırıcı tüpler (kan alma için).
- BT Lab ELISA kitleri:
  Human ELA ELISA Kiti.
  Human SYP ELISA Kiti
- Yıkama tamponu, TMB substrat çözeltisi, durdurma çözeltisi
(BT Lab ELISA kitleri içinde sağlanır).
- Standart çözeltiler (ELISA kitlerine dahildir).
- Steril pipet uçları (10 µL, 200 µL ve 1000 µL).
- 96 kuyulu ELISA plakaları (spesifik antikorlarla önceden kaplanmış).

Laboratuvar Ekipmanı:

- ELISA inkübasyon adımları için inkübatör (37°C' ye ayarlı).
- Mikroplaka okuyucu (450 nm'de optik yoğunluğu ölçebilen).
- Santrifüj (serum ayırma için uygun, 3000 rpm).
- Vorteks karıştırıcı.
- Mikropipetler (10-1000 µL aralığı).
- Yıkama adımları için otomatik plaka yıkayıcı
- Reaktif depolaması için buzdolabı (4°C).
- Uzun süreli serum saklama için -80°C dondurucu.

3.3. Araştırmanın Evreni Türü ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-40 yaş aralığında olmak
2. Miadında doğum yapmış olmak
3. Herhangi bir hematolojik, romatolojik hastalığı olmayan
4. Kronik Hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olmayan
5. Herhangi bir malignitesi olmayan
6. Gebeliğin rutin kullanılan ilaçları dışında herhangi bir sistemik ilaç kullanmayan
7. Sigara ve alkol kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

Çalışmanın Dışlama Kriterleri

1. 18 yaşından küçük ve 40 yaşın üzerinde olmak
2. Prematür veya sürmatür doğum yapmış olmak
3. GDM dışında ek hastalığı olmak
4. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan tüm hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.

3.4. Örnek Toplama

Kan örnekleri rutin klinik değerlendirmelerin bir parçası olarak toplanmış, rutin bakımın ötesinde herhangi bir ek prosedür uygulanmamıştır. Örnekler atık kan olarak sınıflandırılmış ve etik olarak işlenmiştir. Kan örnekleri toplandıktan sonra Ankara Aktif Kimyasal ve Tıbbi Ürünler Biyokimya Laboratuvarı'na taşınmış ve örnek bütünlüğünü korumak için soğuk zincir protokolleri takip edilmiştir. Kan örnekleri serumu ayırmak için 4°C'de 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar steril tüplere alınmış ve analiz gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.5. ELISA Kullanılarak ELA ve SYP Parametrelerinin Ölçümü

Saklanan serum örnekleri ELA ve SYP için analiz edilmiştir: Analizler, BT Lab tarafından sağlanan ticari enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kitleri kullanılarak ve üreticinin protokolü takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

ELA için Cat. No SL3423Hu, SYP için Cat. No SL4722Hu numaralı kitler kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

ELISA prosedürü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir:

- Reaktiflerin ve Standartların Hazırlanması:

Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve serum numuneleri tahlile başlamadan önce oda sıcaklığına dengelenmiştir.

Her serum numunesinden 40 µL, standart çözeltiden 50 µL ELA ve SYP için spesifik antikorlarla önceden kaplanmış 96 kuyucuklu bir mikroplakanın belirlenmiş kuyucuklarına eklenmiştir.

Ardından, standart kuyucuklar hariç her bir kuyucuğa 10 µL biyotin-konjuge antikor eklenmiştir.

Kit talimatlarına göre seri seyreltme yoluyla sağlanan standartlar kullanılarak bir standart eğri hazırlanmıştır.

- İnkübasyon:

Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika bekletilmiştir.

- Seyreltme:

Konsantre yıkama tamponunu damıtılmış suyla seyreltilmiştir.

(96T için 30 kat ve 48T için 20 kat).

- Yıkama:

Kapatma plakası membranı aspire edilip yıkama solüsyonuyla doldurulmuştur. Yıkama solüsyonunu 30 saniye bekledikten sonra atılır. Yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır.

- HRP Konjugatının Eklenmesi

Boş kontrol kuyusu hariç her kuyuya Her kuyucuğa 50 µL horseradish peroksidaz (HRP)-streptavidin çözeltisi eklenmiştir. Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika bekletilmiştir. Ardından yıkama solüsyonuyla doldurulmuştur. Yıkama işlemini 5 kez tekrarlanmıştır.

- Boyama:

Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Çözeltisi A ve 50 µl Kromojen Çözeltisi B eklenmiş ve 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir.

- Sonlandırma:

Reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenmiş. Kuyucuktaki renk maviden sarıya dönmüştür.

- Ölçüm:

Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu, durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 15 dakika içinde bir mikroplaka okuyucu kullanılarak 450 nm'de ölçülmüştür.

- Sonuçların Hesaplanması:

Standartların optik yoğunluk değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturulmuş ve serum numunelerindeki ELA ve SYP konsantrasyonları buna göre hesaplanmıştır.

Elde edilen sonuçlar istatistik analiz yapılıp gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelendi ve çalışma sonuçlandırıldı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Örneklem büyüklüğü G power programıyla GDM olan ve olmayan hastalarda ELA düzeyi dağılımı için Bağımsız Gruplarda T testi analizi baz alınarak iki grupta gruplar oranı 1 olacağı varsayılarak%5 hata payı, %95 güç ve etki büyüklüğü 0,855 olacak şekilde (İntrauterin gelişme geriliğinde ELA hormon düzeyinin araştırılması-Gülen Yener çalışması baz alınmıştır) minimum 74 olarak hesaplanmıştır. Biz çalışmamızda 45 vaka(n=45), 45 kontrol (n=45) olmak üzere örneklem büyüklüğümüzü 90 olarak belirledik.

Araştırmadan elde edilen veriler, Statistical Package for the Social Sciences 26 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmadan elde edilen veriler, Statistical Package for the Social Sciences 26 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi, histogram ve Q–Q grafikleri ile incelenmiş, tüm değişkenlerde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı görülmüştür. Bu nedenle tanımlayıcı istatistikler sürekli ise medyan (interquartile range (IQR)), %25–%75) olarak sunulmuş, iki grup karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Bazı tablolarda literatür ile karşılaştırma yapabilme ve değişkenler arası farkları tespit edebilme amacıyla ilaveten ortalama ve standart sapma da sunulmuştur.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmış, beklenen hücre frekanslarının düşük olduğu durumlarda ise Fisher's Exact Test tercih edilmiştir. Veriler frekans ve yüzde değerleri olarak sunulmuştur. Ayrıca etki büyüklüğünü belirlemek için Cramer's V katsayısı hesaplanmıştır. Vaka grubunun kendi içindeki (diyet tedavisi vs. insülin tedavisi) kategorik karşılaştırmalar da aynı yöntemle yapılmıştır.

ELA ve SYP düzeyleri ile demografik ve yenidoğana ilişkin değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Korelasyon katsayıları (rho) ve anlamlılık düzeyleri (p) tablo halinde sunulmuştur.

Biyokimyasal parametrelerin doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Bu analizle, ilgili biyobelirteçlerin ayırıcı gücü AUC (Area Under Curve) değerleriyle belirlenmiş, en uygun kesim noktaları (cut-off) için duyarlılık ve

özgüllük değerleri raporlanmıştır. Elde edilen AUC değerleri, literatüre uygun biçimde "0,5–0,6: ayırt edici değil, 0,6–0,7: düşük, 0,7–0,8: orta, 0,8–0,9: iyi, >0,9: çok iyi" şeklinde yorumlanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 45 GDM'li gebe ve 45 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 90 gebe dahil edilmiştir. Yaş GDM grubunda 30,00 (27–33), kontrol grubunda 28,00 (24–31) olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,043). VKİ (kg/m²) GDM grubunda 31,90 (27,6–35,1), kontrolde 27,34 (25,5–32,5) olarak saptanmış ve fark anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Bu durum, GDM'nin daha ileri yaş ve yüksek VKİ'ye sahip gebelerde daha sık görüldüğünü göstermektedir. Gravida ve parite değerleri her iki grupta benzerlik göstermektedir; medyan değerler aynıdır ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,864 ve p=0,588). Abortus sayısı ise sağlıklı grupta daha geniş dağılım göstermekte ve ortalama değeri daha yüksektir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,152). Bu tanımlayıcı veriler, örneklem yapısının anlaşılması ve grup farklarının temel özelliklerine ışık tutması açısından önem taşımaktadır. (Tablo 13).

Tablo 13. GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulgularının Karşılaştırılması

	GDM Grubu (n=45)		**Kontrol Grubu (n=45)**		**p**
	Ort. ± SS	**Medyan (IQR)**	**Ort. ± SS**	**Medyan (IQR)**	
Yaş	30,27 ± 4,94	30,00 (27-33)	28,07 ± 5,74	28,00 (24-31)	0,043*
VKİ (kg/m2)	32,16 ± 5,91	31,90 (27,6-35,1)	28,75 ± 4,09	27,34 (25,5-32,5)	0,002*
Gravide	2,51 ± 1,14	3,00 (2-3)	2,60 ± 1,29	3,00 (2-3)	0,864
Parite	1,38 ± 1,03	1,38 (1-2)	1,29 ± 1,14	1,00 (0-2)	0,588
Abort	0,13 ± 0,00	0,00 (0-0)	0,41 ± 0,67	0,00 (0-0)	0,152

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± ss ve medyan (IQR) olarak sunulmuştur. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi.*

GDM grubunda doğum haftası ortalaması 38,40±0,95 hafta, medyanı 38,1 (37,7–39,0) iken; kontrol grubunda ortalama 38,85±1,18 hafta, medyan 38,9 (37,9–39,7) bulunmuştur. Gruplar arası fark istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır (p=0,049). Ortalama düzeydeki fark yaklaşık 0,45 hafta (~3 gün) olup, medyanlara bakıldığında fark 0,8 hafta (~5 gün) yönünde görünmektedir. İki grubun IQR'larının belirgin biçimde örtüştüğü dikkate alındığında, farkın büyüklüğü klinik

açıdan sınırlıdır; bununla birlikte GDM grubunun daha erken (hafta olarak daha düşük) gebelik haftasında doğum yaptığı yönünde bir eğilim söz konusudur.

GDM grubunda yenidoğanların doğum ağırlığı, sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (3440g vs. 31g, p=0,024). 1. ve 5. dakika Apgar skorları GDM grubunda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,024 ve p=0,003). Her ne kadar her iki grupta da medyan değerler aynı olsa da ortalamalardaki farklar GDM'nin neonatal adaptasyon üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini işaret etmektedir (Tablo 14).

Tablo 14. Doğum Bulgularının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	GDM Grubu		**Kontrol Grubu**		**p**
	Ort. ± SS	**Medyan (IQR)**	**Ort. ± SS**	**Medyan (IQR)**	
Doğum Haftası (Hafta + (7/Gün))	38,40 ± 0,95	38,1 (37,7-39,0)	38,85 ± 1,18	38,9 (37,9-39,7)	0,049*
Doğum Ağırlığı (g)	3389 ±556,10	3440 (2950-3720)	3131,42 ±368,99	3180 (2849-3390)	0,024*
Apgar Skoru (1. dk)	8,13 ± 0,82	8 (8-9)	8,49 ± 0,66	8 (8-9)	0,024*
Apgar Skoru (5. dk)	9,07 ± 0,54	9 (9-9)	9,42 ± 0,54	9 (9-10)	0,003*

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± ss ve medyan (IQR) olarak sunulmuştur. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus*

GDM tanılı grupta sezaryen ile doğum oranı (%66,7), kontrol grubuna (%31,1) göre anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). GDM tanılı hastalarda sezaryen ile doğum yapma olasılığı kontrol grubuna göre yaklaşık 4,4 kat fazladır ve bu fark orta düzeyde bir etki büyüklüğüne sahiptir (Cramer's V=0,356). GDM tanılı hasta grubu içinde diyet yapan ve insülin kullananlar arasında doğum şekli dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1,000). Her iki alt grupta da sezaryen oranı %66,7 olup, tedavi türü ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Doğum Şekli ile Grup ve Tedavi Türü Arasındaki İlişki

	Grup / Tedavi Türü	**Sezaryen**	**Spontan vajinal doğum**	**Toplam**	**p OR (95% GA) Cramer's V**
GDM vs. Kontrol	GDM	30 (%66,7)	15 (%33,3)	45 (%100)	p<0,001* OR=4,43 (1,83–10,7) V=0,356
	Kontrol	14 (%31,1)	31 (%68,9)	45 (%100)	
GDM Grubu içinde Diyet vs. İlaç	Diyet	16 (%66,7)	8 (%33,3)	24 (%100)	p=1,000 OR=1,00 (0,289–3,46) V=0,00
	İlaç	14 (%66,7)	7 (%33,3)	21 (%100)	

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler n (%) olarak sunulmuştur. OR:Odds Ratio. Cramer's V: Etki büyüklüğü GDM: Gestasyonel diabetes mellitus*

GDM tanılı grupta sezaryen endikasyonları daha çok "Ağrılı Eski Sezaryen" (%25,0) ve "Fetal Makrozomi" (%10,7) gibi maternal-fetal nedenlere dayanırken, kontrol grubunda "Ağrılı Mükerrer Sezaryen" (%35,7) ve "Planlı Eski Sezaryen" (%21,4) endikasyonlu sezaryen oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca GDM grubunda ilerlemeyen eylem, akut fetal distres ve makrozomiye bağlı sezaryen gibi obstetrik komplikasyonlara daha sık rastlanmıştır. Kontrol grubunda ise makat prezentasyon ve prezentasyon anomalileri gibi fetal pozisyona bağlı endikasyonlar görece daha fazladır. Fisher's exact test sonucu (p=0,076), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir; ancak p-değerinin 0,05'e yakın olması, klinik açıdan dikkat çekebilecek bir eğilimi işaret etmektedir (Tablo 16).

Tablo 16. GDM ve Kontrol Gruplarında Sezaryen Endikasyonlarının Dağılımı

	GDM	**Kontrol**	**Toplam**
Ağrılı Eski Sezaryen	7 (25,0)	1 (7,1)	8 (19,0)
Sefalopelvik Uyumsuzluk	2 (7,1)	0 (0,0)	2 (4,8)
Fetal Distres	2 (7,1)	0 (0,0)	2 (4,8)
İlerlemeyen Eylem	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Planlı Mükerrer Sezaryen	3 (10,7)	2 (14,3)	5 (11,9)
Planlı Eski Sezaryen	1 (3,6)	3 (21,4)	4 (9,5)
Ağrılı Mükerrer Sezaryen	2 (7,1)	5 (35,7)	7 (16,7)
Eylemde Mükerrer Sezaryen	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Fetal Makrozomi Sezaryen	3 (10,7)	0 (0,0)	3 (7,1)
Makat Prezentasyon Sezaryen	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (4,8)
Prezentasyon Anomalisi	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (2,4)
Dekolman Sezaryen	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Akut Fetal Distres Mükerrer Sezaryen	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Geçirilmiş Uterin Cerrahi-Myomektomi	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Planlı Sezaryen (Fetal Makrozomi)	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Planlı Sezaryen (Geçirilmiş Sezaryen)	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Planlı Sezaryen (Makat Geliş)	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (2,4)
Toplam	**28 (100,0)**	**14 (100,0)**	**42 (100,0)**

**Gruplar arası fark Fisher's exact testi ile değerlendirildi (p=0,292). Veriler n(%) olarak sunulmuştur. GDM:Gestasyonel Diabetes Mellitus*

GDM tanılı hasta grubunda YDYBÜ'ne gidiş oranı %13,3 iken, kontrol grubunda %6,7'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,292), bu durum GDM varlığının YDYBÜ'ne gidişte tek başına bir etken olmadığını ya da bizim çalışma popülasyonumuzun az olmasından kaynaklandığını gösterebilir. OR değeri 0,464 olup, Cramer's V=0,111 ile ilişkinin zayıf düzeyde olduğu görülmektedir. Her iki grupta da büyük çoğunluk YDYBÜ'ye gitmemiştir (%86,7 ve %93,3). Bu bulgu, GDM varlığının yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını belirleyen tek faktör olmadığını düşündürmektedir. Yalnızca GDM'li gebeler ele alındığında diyetle tedavi olanların YDYBÜ'ye gidiş oranı %12,5 iken, ilaç kullanan grupta %14,3'tür bu fark istatistiksel

olarak anlamlı değildir (p=0,860). OR=1,17 değeri, ilaç tedavisi alan grupta YDYBÜ'ye gidiş olasılığının diyet tedavisi alan gruba kıyasla hafifçe yüksek olduğunu göstermekte, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cramer's V=0,026 değeri de ilişkinin yok denecek kadar zayıf olduğunu göstermektedir (Tablo 17).

Tablo 17. YDYBÜ'ye Gidiş ile Grup ve Tedavi Türü Arasındaki İlişki

	Grup / Tedavi Türü	YDYBÜ'ye Gitmedi	YDYBÜ'ye Gitti	Toplam	p OR (95% GA) Cramer's V
GDM vs. Kontrol	GDM	39 (%86,7)	6 (%13,3)	45 (%100)	p=0,485 OR=0,464 (0,109–1,98) V=0,111
	Kontrol	42 (%93,3)	3 (%6,7)	45 (%100)	
GDM Grubu içinde Diyet vs. İlaç	Diyet	21 (%87,5)	3 (%12,5)	24 (%100)	p=1,000 OR=1,17 (0,209–6,51) V=0,026
	İlaç	18 (%85,7)	3 (%14,3)	21 (%100)	

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Fisher's exact testi kullanılmıştır. Veriler n(%) olarak sunulmuştur. OR:Odds Ratio. Cramer's V: Etki büyüklüğü, GDM:Gestasyonel Diabetes Mellitus , YDYBÜ:Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi*

GDM ve kontrol gruplarındaki yenidoğanların YDYBÜ'ye yatış nedenlerini karşılaştırdığımızda GDM grubunda en sık yatış nedeni solunum sıkıntısı olup (%80,0), bunu yenidoğan sarılığı (%20,0) izlemektedir. Kontrol grubunda ise yatış nedenleri daha çok solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve polisitemi olarak dağılmıştır (her biri %33,3). Her iki grup arasında nedenlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fisher's exact test p=0,405). Bu durum, GDM ve kontrol gruplarında YDYBÜ'ye yatışı gerektiren spesifik klinik nedenlerin benzer oranlarda görüldüğünü, ancak küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını düşündürmektedir (Tablo 18).

Tablo 18. YDYBÜ'ye Gidiş Sebeplerinin Gruplara Göre Dağılımı

	GDM	**Kontrol**	**Toplam**
Solunum Sıkıntısı	4 (%80,0)	1 (%33,3)	5 (%62,5)
Sarılık	1 (%20,0)	0 (%0,0)	1 (%12,5)
Hipoglisemi	0 (%0,0)	1 (%33,3)	1 (%12,5)
Polisitemi	0 (%0,0)	1 (%33,3)	1 (%12,5)
Toplam	5 (%100,0)	3 (%100,0)	8 (%100,0)

**Gruplar arası fark Fisher's exact testi ile değerlendirildi (p=0,405). Veriler n(%) olarak sunulmuştur. GDM:Gestasyonel Diabetes Mellitus, YDYBÜ: Yenidoğan yoğunbakım ünitesi*

ELA düzeyleri GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,405). Öte yandan SYP düzeyleri GDM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). (Tablo 19).

Tablo 19. GDM ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	GDM Grubu (n=45)	**Kontrol Grubu (n=45)**	**p**
ELA (ng/L)	160,6 (111-244)	144 (102-186)	0,405
SYP (ng/ml)	11,6 (6,36-14,6)	4,32 (3,20-7,07)	<0,001*

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. ELA: Elabela, SYP: Synaptofizin*

GDM ve kontrol grubundaki tüm demografik ve yenidoğan değişkenleri (HbA1c, yaş, Body Mass İndeks, fetal ağırlık, gebelik haftası, Apgar skorları, gravida, parite, abortus sayısı) ile ELA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bu durum, ELA'nın bu çalışmada ölçülen klinik-demografik parametrelerden bağımsız seyrettiğini düşündürmektedir (Tablo 20).

Tablo 20. ELA'nın Klinik ve Demografik Parametrelerle İlişkisi (n=75)

	ELA (ng/L)	
	Spearman's rho	**p**
SYP (ng/ml)	0,372	<0,001*
HBA1c (%)	-0,041	0,787
YAŞ	0,030	0,782
BMI (kg/m2)	-0,066	0,538
Fetal Ağırlık (g)	0,049	0,650
Gebelik Haftası	0,106	0,319
Apgar 1	-0,091	0,396
Apgar 2	-0,044	0,677
Gravida	-0,026	0,809
Parity	-0,049	0,644
Abortus	0,036	0,739

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.*

BMI: Vücut kitle indeksi, SYP: Synaptofizin ELA:Elabela

SYP ile ELA düzeyi arasında yine pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır (rho = 0,372; p<0,001). Bu bulgu, iki biyobelirtecin birlikte değişme eğiliminde olduğunu desteklemektedir. GDM ve kontrol gruplarındaki diğer tüm değişkenlerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05). 5. dk Apgar skoru (rho = -0,202; p = 0,056) ve abortus sayısı (rho = -0,191; p = 0,071) ile ilişkiler sınırda anlamlılık göstermektedir; bu durum olası klinik anlam taşıyabileceği için daha geniş örneklemlerde incelenebilir (Tablo 21).

Tablo 21. SYP'in Klinik ve Demografik Parametrelerle İlişkisi (n=75)

	SYP (ng/ml)	
	Spearman's rho	**p**
ELA (ng/L)	0,372	<0,001*
HBA1c (%)	-0,083	0,587
YAŞ	0,079	0,459
BMI (kg/m2)	-0,001	0,991
Fetal Ağırlık (g)	0,059	0,578
Gebelik Haftası	0,011	0,915
Apgar 1	-0,145	0,174
Apgar 2	-0,202	0,056
Gravida	-0,143	0,178
Parity	-0,097	0,365
Abortus	-0,191	0,071

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. BMI: Vücut kitle indeksi, ELA:Elabela*

Sadece GDM'li gebeler incelendiğinde, GDM tedavi türüne göre ELA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p = 0,219). Ancak SYP düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p = 0,042). Diyetle regülasyon sağlanan gebelerde SYP düzeyleri, insülinle tedavi edilenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, insülin alımının SYP seviyesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Tablo 22).

Tablo 22. GDM Tedavi Türüne Göre ELA ve SYP Düzeyleri

	Diyet (n=24)	**İnsülin (n=21)**	**p**
ELA (ng/L)	132 (85,9-267)	169 (127-210)	0,219
SYP (ng/ml)	12,6 (7,53-21,4)	8,18 (5,44-13,4)	0,042*

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, ELA: Elabela , SYP : Synaptofizin*

YDYBÜ'ye giden ve gitmeyen yenidoğanların göbek kordon kanındaki ELA ve SYP düzeylerini karşılaştırdığımızda, ELA düzeyleri iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,356). Ancak SYP düzeyleri, YDYBÜ'ye giden bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,031). Bu durum, SYP seviyelerinin yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün özellikle YDYBÜ'ye giden grup için küçük olması, bulgunun genellenebilirliğini sınırlamaktadır. (Tablo 23).

Tablo 23. YDYBÜ Gidiş Durumuna Göre ELA ve SYP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	YDYBÜ Gidiş		p
	Hayır (n= 81)	Evet (n= 9)	
ELA (ng/L)	161 (111-231)	169 (109-790)	0,356
SYP (ng/ml)	10,8 (5,64-13,7)	15,5 (10,8-25,7)	0,031*

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. ELA:Elabela , SYP:Synaptofizin, YDYBÜ: Yenidoğan yoğunbakım ünitesi*

Korddan alınan kan gazındaki laboratuar değerlerini karşılaştırdığımızda bikarbonat (p=0,017) ve pCO_2 (p<0,001) değerlerinde GDM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. GDM grubunda bikarbonat değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, pCO_2 değerleri ise daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık pH, laktat ve pO_2 değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, GDM'li gebeliklerde özellikle asit-baz dengesinin (bikarbonat ve pCO_2 düzeyleri) etkilendiğini düşündürmektedir (Tablo 24).

Tablo 24. GDM ve Kontrol Gruplarında Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GDM Grubu	**Kontrol Grubu**	**p**
pH	7,34 (7,30–7,38)	7,36 (7,31–7,39)	0,134
Laktat	2,72 (1,95–3,56)	2,51 (1,80–3,10)	0,086
Bikarbonat (HCO_3^-)	21,1 (20,1–22,6)	22,0 (20,6–23,2)	0,017*
pCO_2	43,8 (38,2–48,4)	38,4 (34,5–42,7)	<0,001*
pO_2	24,8 (20,4–31,8)	26,3 (21,5–33,0)	0,101

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. GDM:Gestasyonel Diabetes Mellitus*

YDYBÜ'ye giden (n=9) ve gitmeyen (n=70) gruplar arasında pH, laktat, bikarbonat, pCO_2 ve pO_2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tüm p>0,05). Özellikle pCO_2 ve bikarbonat değerlerinde küçük farklar gözlenmiş olsa da bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. YDYBÜ'ye Gidişe Göre Kan Gazı Parametrelerinin Karşılaştırılması

	YDYBÜ'YE Gitmeyen (n=70)	**YDYBÜ'YE Giden (n=9)**	**p**
pH	7,35 (7,30–7,38)	7,36 (7,23–7,38)	0,611
Laktat	2,60 (1,80–3,95)	2,20 (1,70–3,60)	0,775
Bikarbonat (HCO_3^-)	21,9 (20,7–23,1)	21,0 (20,3–22,5)	0,413
pCO_2	41,5 (37,0–45,0)	37,2 (34,8–42,5)	0,287
pO_2	25,5 (21,2–31,5)	24,8 (22,3–39,5)	0,632

**p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. YDYBÜ:Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi*

ELA ile pH arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (rho=-0,363; p=0,001). Bu durum pH düştükçe ELA düzeylerinin arttığını göstermektedir. Ayrıca pCO_2 ile de pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (rho=0,271; p=0,016). Diğer parametreler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. ELA ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

	ELA (ng/L)	
	Spearman's rho	p
pH	-0,363	0,001*
Laktat	0,210	0,063
Bikarbonat	-0,095	0,404
pCO_2	0,271	0,016*
pO_2	-0,211	0,062

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. ELA:Elabela*

SYP ile pCO_2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (rho=0,249; p=0,027). Bu sonuç, pCO_2 düzeyleri arttıkça SYP değerlerinin de

yükseldiğini göstermektedir. Diğer kan gazı parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. SYP ile Kan Gazı Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

	SYP (ng/ml)	
	Spearman's rho	p
Ph	-0,154	0,177
Laktat	-0,053	0,642
Bikarbonat	0,087	0,448
pCO_2	0,249	0,027*
pO_2	-0,054	0,638

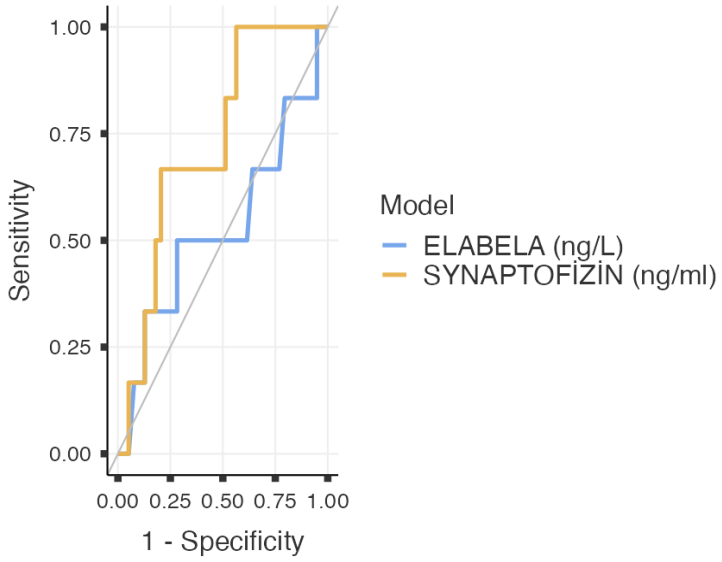
**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. SYP:Synaptofizin*

ROC analizi, biyobelirteçlerin (ELA, SYP) YDYBÜ'ye gidişi öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Analiz sonucunda yalnızca SYP düzeyi anlamlı bulunmuş (AUC=0,726; p=0,024) ve orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu görülmüştür. En iyi cut-off değeri 14,44 ng/ml olup %66,7 duyarlılık ve %79,5 özgüllük sağlamaktadır. ELA için anlamlı ayırt edici güç saptanmamıştır (AUC=0,528; p=0,857). Bu bulgular, SYP'in GDM'li gebeliklerde YYBÜ ihtiyacını öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Tablo 28) (Şekil 6).

Tablo 28. YDYBÜ'ye Gidişte Biyobelirteçlerin Ayırıcı Gücünün ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

	AUC	%95 GA	p-değeri	En İyi Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
SYP (ng/ml)	0,726	0,530–0,923	0,024*	14,44	66,7	79,5
ELA (ng/L)	0,528	0,225–0,831	0,857	206,3	50,0	71,8

AUC: Area under curve, SYP: Synaptofizin, ELA: Elabela



Şekil 5. YDYBÜ'ye Gidişte Biyobelirteçlerin Ayırıcı Gücünün ROC Analizi Değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

DM gebelikte en sık karşılaşılan metabolizma bozukluğudur. GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden bir glikoz intoleransıdır. Doğum sonrasında genellikle glukoz metabolizması normale dönse de, GDM öyküsü olan bireylerde uzun vadede tip 2 DM gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır (11). Maternal risklerin yanında fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi gibi fetal komplikasyonlara da sebep olması nedeni ile GDM, hem anne hem de fetüs sağlığı açısından dikkatli izlenmesi gereken bir hastalıktır. Bu nedenle GDM ile ilgili çalışmalarda kaydedilen gelişmeler oldukça kıymetli ve GDM'nin patogenezini aydınlatmada yol göstericidir. Bu nedenle bizde GDM patogenezinde rol oynayabilecek ve GDM'li annelerden doğan bebeklerde oluşabilecek patolojik durumları öngörmede literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz ELA ve SYP'nin bu hastalardaki düzeylerini incelemek istedik. Mevcut literatürde, GDM tanılı ve sağlıklı gebelerde kord kanında bakılan ELA ve SYP düzeyleri ve bunların yenidoğan sonuçları üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmaması, bu konuda yapılan ilk çalışma olması bizim çalışmamızı kıymetli kılmaktadır.

Sun M ve ark. 2023'te yaptıkları çalışmada 5430 GDM tanılı hastada yaş ortalamasını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuşlardır (89). Ayrıva Samantha C Lean ve ark. yaptığı bir meta-analizde 62 kohort çalışması, 12 tane vaka-kontrol çalışması incelenmiş ve maternal yaş arttıkça GDM riskinin arttığı bunun da yenidoğan ölümleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90). Çalışmamızda da GDM grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (p=0,043). Bu sonuç literatürle uyumludur.

Catalano ve ark. koyunlar üzerinde yaptığı çalışmada obez kadınlarda insülin direnci olduğunu gebelikte de insülin duyarlılığının %60 oranında azaldığını bunun da gebelikte GDM ile sonuçlandığını göstermişlerdir (20). Bir başka çalışmada Yang J ve ark. 6174 gebe kadın incelenmiş ve VKİ değeri yüksek olan hastalarda gestasyonel hipertansiyon ve GDM gelişme riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (91). Çalışmamızda literatür verilerine paralel olarak GDM tanılı grupta VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Lyu Y ve ark. yaptığı çalışmada 802 gebe hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalardan GDM olanlarda makrozomik bebek doğma olasılığının bağımsız bir biçimde arttığını tespit etmişlerdir (92). Çalışmamızda da GDM'li anne bebeklerinde yenidoğanların ortalama doğum ağırlıklarının kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,024).

Gao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada GDM tanısı alan gebelerin bebeklerinde yenidoğan sonuçlarının kötü olduğunu 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının düşük olduğunu bulmuşlardır(93). Çalışmamızda 1.ve 5. Dakika Apgar skorlarının GDM'li gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu (p=0,003) görülmüştür ve bu sonuç literatür ile uyumludur.

2017 yılında Gascho ve ark. çalışmasında GDM tanılı 392 hastanın %57,4 ü sezaryen ile doğum yaptığı ve GDM'nin sezaryen ile doğum açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (94). Çalışmamızda da GDM tanılı hastalarda sezaryen doğum oranının sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu (p<0,001) görülmüştür.

Bingül ve ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada 22 hafta ve üzerinde GDM tanısı almış 93 gebe ile diyabetik olmayan 208 sağlıklı gebenin verileri karşılaştırmış ve GDM'li gebelerin bebeklerinin YDYBÜ'ne yatış oranının kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır (95). Çalışmamızda GDM tanılı hasta grubunda YDYBÜ'ne gidiş oranı %13,3 iken, kontrol grubunda %6,7'dir. GDM'li hastalarda YDYBÜ'ne yatış oranı daha fazla olsa da bu oran bizim çalışmamız için istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen örneklem büyüklüğümüzün az olmasıdır.

Çığrı ve ark.'ın 2021 yılında 242 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir çalışmada GDM'li anne bebeklerinin YDYBÜ'e en sık yatış nedenini polisitemi olarak tespit etmişlerdir (96). Saygılı ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise GDM'li anne bebeklerinde YYBÜ'ne en sık yatış endikasyonu hipoglisemi olarak bulunmuştur (97). Literatüre baktığımızda endikasyonlar arasında değişik oranlar söz konusudur. Bizim çalışmamızda ise GDM tanılı hastaların YDYBÜ'e en sık yatış nedenini solunum sıkıntısı (%80,0) olarak tespit ettik.

Kütük ve ark. 2018 de yaptığı çalışmada 87'si GDM 430 gebeyi çalışmaya dahil etmişler ve GDM ile komplike olan gebeliklerin umbilikal korddan alınan kan gazında GDM olmayan gebeliklere kıyasla anlamlı derecede düşük pH ve daha yüksek baz açığı olduğunu göstermişlerdir (98). Çalışmamızda korddan alınan kan gazındaki laboratuar değerlerini karşılaştırdığımızda bikarbonat ($p=0,017$) ve pCO_2 ($p<0,001$) değerlerinde GDM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş PH değeri anlamlı bulunmamıştır. GDM grubunda bikarbonat değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, pCO_2 değerleri ise daha yüksek bulunmuştur. Bu durum GDM'li bebeklerin YDYBÜ'ne gitmesinde ve yenidoğanlarda asit baz dengesinin metabolik asidoza yatkın olduğunu göstermesi açısından klinik öneme sahiptir.

Elabela, 2013 yılında keşfedilen ve APJ reseptörünün endojen ligandı olan bir peptit hormondur (61). Vasküler gelişim ve kardiyovasküler sistem gelişiminde kritik roller üstlenmektedir (64,65). Ho ve arkadaşları (2017) ELA'nın gebelikte plasental gelişim ve maternal-fetal dolaşımda kritik rolü olduğunu bildirmişlerdir (5).

Literatürde bu konu ile ilgili doğrudan bir çalışma olmasa da 2020 yılında Yan-Yan Guo ve ark. yaptığı bir çalışmada ikinci trimesterde ve üçüncü trimesterde GDM tanısı alan ve almayan dört grubun karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlar ve ikinci trimesterde ELA salgılanmasının bozulduğunu, ELA ile açlık plazma glukozu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, yani ELA seviyesi arttıkça açlık plazma glukozunun arttığını, ELA seviyelerinin glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (99). Ancak bu çalışmada ELA seviyelerinin ilk ve ikinci trimesterde daha yüksek olduğu, üçüncü trimesterde ise daha düşük olduğu bulunmuş olup bunun gebeliğin ilk iki trimesterinde artan kardiyovasküler yüke ve fizyolojik talebe bağlı olduğu düşünmüşlerdir. Üçüncü trimesterde ise bakılan GDM'li gebe ve sağlıklı gebelerde ise GDM'li gebelerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek ELA seviyeleri olduğu saptanmıştır. Biz çalışmamızda sadece üçüncü trimesterde GDM ve kontrol grubundaki kord kanından alınan numunelerde ELA seviyelerini karşılaştırdık ve mevcut çalışma ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GDM grubunda ELA seviyeleri daha yüksek saptadık. Bu bulgularımızın GDM'li hastalarda bozulmuş ELA seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Gandham ve arkadaşları 2024 yılında 90 preeklampsi tanılı ve 90 sağlıklı gebe üzerinde yaptıkları çalışmada ELA düzeylerinin preeklampsi tanılı hastalarda azaldığını göstermişler ve bu peptidin vasküler homeostaz, embriyo kardiyovasküler sistem oluşumu ve erken plasental gelişim için çok önemli olduğunu ortaya koymuşlardır (100).

Yine Karagöz ve ark. 2022 yılında yaptığı bir çalışmada 2. trimesterda ve postpartum 30 GDM tanılı ve 30 sağlıklı gebenin plazmasında bakılan ELA düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (101). Bizim çalışmamız da yine bu çalışmaya paralel olarak literatürdeki sınırlı verilerle karşılaştırıldığında paralel sonuçlar göstermekte olup bu yönüyle dikkat çekicidir.

Literatürde henüz kapsamlı bir çalışma olmamakla beraber GDM'de kord kanında bakılan ELA düzeylerinin artma eğilimi, kompansatuar bir mekanizma olarak yorumlanabilir. Maternal hipergliseminin endotel disfonksiyonuna yol açması durumunda, ELA'nın endotel koruyucu etkilerini artırmak için sentezi arttığı bulunmuştur. (6). Çalışmamızda da GDM'li grupta ELA seviyelerinde artış söz konusudur. Ancak bu hipotezin doğrulanması için daha büyük örneklem gruplarında ve farklı gebelik dönemlerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sinaptofizin, sinaptik veziküllerden salınan ve nörogelişim süreçlerinde önemli rolü olan bir glikoproteindir (68). Wiedenmann ve Franke (1985) tarafından ilk kez tanımlanan bu protein, sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi düzenler (70,71).

Maternal diyabet ve hipergliseminin fetal beyin gelişimi üzerindeki etkileri, son yıllarda yoğun araştırma konusu olmuştur. Buss ve arkadaşları (2012) maternal hipergliseminin fetal beyin yapısında değişikliklere yol açtığını MRI ile göstermişlerdir (102). Özellikle hipokampus ve prefrontal korteks gibi bölgelerde morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Mitanchez ve ark. 2014 yılında yaptığı bir çalışmada GDM'li annelerden doğan çocukların çeşitli biliş ve davranış testlerindeki performanslarının sağlıklı annelerden doğan çocuklara göre daha düşük olduğunu göstermiştir (103).

Hami J ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada maternal DM oluşturulan sıçanların yavrularının gelişen serebellar korteksinde SYP'in ekspresyonu ve lokalizasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (104). Yine Vuong ve ark. 2017 yılında sıçanlarda yaptığı deneysel çalışmada maternal DM'ye bağlı neonatal sıçanların yavrularında sinaptik ekspresyonun azaldığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada maternal obeziteye bağlı GDM'nin yenidoğan yavrularda mikroglial aktivasyon ve nöroinflamasyonun tetiklendiğine dair kanıtlar mevcuttur (105). Ancak SYP'nin plazma seviyelerini GDM'li ve sağlıklı gebelerde araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamızda GDM grubundan alınan kord kanındaki SYP düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunması (15,9 ± 19,1 vs 8,34 ± 12,4 ng/ml, $p<0,001$), aynı zamanda YDYBÜ'ne giden bebeklerden alınan kord kanındaki SYP düzeyinin YDYBÜ'e yatışı olmayan gruba göre yüksek bulunması ($p=0,031$) dikkat çekicidir. Bu durum özellikle sinaptik aralıklardan eksprese edilen SYP'yi arttırmak için diyabetik hastalardaki kompensatuar mekanizmalardan biri olabilir. Ayrıca Hami ve ark. yaptığı çalışmada insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastalarda SYP'nin ekspresyonun sağlıklı hastalara kıyasla anlamlı bir fark olamadığını göstermişlerdir (104). Bizim çalışmamızda sadece diyet yapan hastalarda insülin kullanan hastalara kıyasla SYP düzeyinin yüksek olması insülin kullanan hastalarda kan şekeri regülasyonunun daha iyi olduğunu ve kompsetuar mekanizmlara daha az ihtiyaç duyduğunun bir göstergesi olabilir.

SYP düzeylerindeki artış, çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir:

1. Kompensatuar Nöroplastisite: Rodolaki ve ark. 2023 yılında yaptıkları literatür çalışması ile maternal hipergliseminin bebeklerin nörogelişimi üzerinde potansiyel zararlı etkilerini açıklamışlardır (106). Bu zararlı etkilere karşı fetal beyin kompansatuar olarak sinaptogenezi arttırmak için negatif feedback yanıtı geliştirmiş olabilir.
2. İnflamatuar Yanıt: Varthaliti ve ark. 2025 yılında yaptıkları çalışmada inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6) GDM'de artmış olduğunu tespit etmiş ve GDM tanısında erken biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (107). Çalışmamızda ortaya çıkan SYP yüksekliğinin mekanizmasında inflamatuar sitokin artışının fetal nörogelişimi etkilemesi ve bununda sinaptik protein sentezini arttırması olarak açıklanabilir.

Evsyukova I.I.ve arkadaşları 2024 yılında yaptıkları çalışmalarda maternal diyabetin fetal beyin gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerini açıklamış, GDM'li anneden doğan çocuklarda nörogelişimsel bozuklukların mekanizmalarını ortaya koymuşlardır (108). Bu bağlamda, GDM'li annelerin kord kanında SYP düzeylerinin artmasının nörogelişimsel süreçlerle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu da gelecekte nörogelişimsel risklerin erken belirlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabilir.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne giden bebeklerde SYP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması (p=0,031), SYP artışının neonatal stres yanıtının bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Perinatal stres durumlarında nöroendokrin sistem aktivasyonu ile sinaptik proteinlerin salınımı artabilir. ROC analizinde AUC değerinin 0,726 olması, SYP'nin YDYBÜ gereksinimine orta düzeyde ayırt edici güç sağladığını göstermektedir.

Tata ve ark. 2020 yılında yaptıkları deneysel rad çalışmasında erken yaşam stresi ve neonatal hipoksi-iskemi oluşturulan radların (n=11) sonrasında fetal beyinde SYP ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (109). Çalışmamızda yenidoğan kan gazı parametreleri ile SYP düzeylerini karşılaştırdığımızda, SYP ile pCO_2 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (rho=0,249; p=0,027). Şimşek ve ark.ın 2019 yılında yaptığı çalışmada kan gazındaki parsiyel karbondioksit değerlerinin çok düşük veya çok yüksek olması ve iki ölçüm arasındaki farkın 20 ve üzerinde olmasının nörogelişimsel bozukluğa eşlik ettiğini tespit etmişlerdir (110). Bu da çalışmamızdaki SYP ve pCO_2 pozitif korelasyonu açısından dikkat çekicidir.

YDYBÜ gereksinimine yönelik öngörü gücü, perinatal bakım planlamasında değerli olabilir. Yüksek SYP düzeyleri olan bebeklerde daha yakın monitörizasyon düşünülebilir.

Elabela ve SYP'nin geleneksel klinik parametrelerle (yaş, BMI, HbA1c) anlamlı korelasyon göstermemesi, bu yeni belirteçlerin bağımsız bilgi sağladığını düşündürmektedir. Bu durum, bu biyobelirteçlerin klinik değerlendirmeye ek katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

5.1.1. Güçlü Yönler

Bu çalışma, ELA ve SYP seviyelerinin GDM tanılı ve sağlıklı grupta kord kanındaki seviyelerini prospektif olarak değerlendiren ilk çalışma olması çalışmayı literatürdeki diğer araştırmalardan ayıran önemli bir yenilik sunmaktadır. Hem klinik hem demografik hem de biyokimyasal parametrelerin bir arada değerlendirilmesi, GDM'nin mekanizmalarını kapsamlı ve çok boyutlu bir şekilde anlamaya olanak tanımaktadır. Çalışmanın prospektif tasarımı, verilerin ileriye dönük olarak toplanmasını sağlamış ve gözlemsel hataları en aza indirerek sonuçların güvenilirliğini arttırmıştır. Çalışılan parametrelerin doğum esnasında korddan alınan kandan değerlendirilmesi, gözlemsel hata oranını en aza indirmektedir. Bulgular, GDM moleküler patofizyolojisi ve yenidoğan sonuçlarının anlaşılması için gelecekte yapılacak araştırmalara rehberlik edebilecek önemli ipuçları sunmaktadır

5.1.2. Kısıtlılıklar

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, özellikle daha küçük alt grupların değerlendirilmesinde yeterli istatistiksel güce ulaşmayı engelleyebilir. Daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalar, sonuçların doğruluğunu artırabilir. Ayrıca yalnızca doğum sırasında değil, gebelik sürecinde GDM tanılı ve sağlıklı annelerden alınan kandaki ELA ve SYP düzeyleri karşılaştırılması, GDM patofizyolojisinin anlaşılmasında elde edilen sonuçların doğruluğunu arttırabilir. Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması, bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Farklı bölgelerdeki farklı hasta popülasyonlarının dahil edilmesiyle sonuçların daha geniş bir bağlama uygulanabilirliği sağlanabilir**.** ELA ve SYP seviyelerinin yenidoğan sonrası dönemdeki kardiyovasküler ve nörogelişimsel sonuçlara etkisi değerlendirilmemiştir. Bu durum, belirteçlerin GDM'nin uzun dönem etkileri üzerindeki rolünü açıklamayı zorlaştırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, GDM'deki patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasında ve GDM'li annelerden doğan bebeklerde yenidoğan sonuçları üzerinde yeni bir bakış açısı sunmaktadır. GDM tanılı hastaların kord kanında bakılan SYP düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğunu ve bu biyobelirtecin neonatal yoğun bakım gereksiniminin öngörülmesinde potansiyel değere sahip olduğunu göstermektedir. ELA düzeyleri her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da miktarının artış eğilimi bu peptidin de yenidoğan sonuçları üzerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Klinik açıdan, bu biyobelirteçler gelecekte yenidoğan takibinde öngörü sağlayabilir. Yüksek SYP seviyesine sahip yenidoğanlarda erken monitorizasyon ve yakın yenidoğan takibi uygulanabilir. Ancak bu bulgularının klinik uygulamaya geçmesi için daha geniş çalışmalar ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçların izlemi gerekmektedir.

Bu çalışma, GDM' nin yenidoğan üzerindeki etkileri konusundaki bilgilerimizi derinleştirmektedir ve gelecekte bu alanda yapılacak klinik çalışmalara ışık tutacaktır. Elde ettiğimiz bulgular daha iyi tanısal araçlar ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Cousins L. Insulin Sensitivity in Pregnancy. Diabetes. 1991;40(Supplement_2):39-43.

2. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. American journal of public health. 2006;96(9):1643-8.

3. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational diabetes: overview with emphasis on medical management. International journal of environmental research and public health. 2020;17(24):9573.

4. Chng, S.C., et al., *ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor.* Developmental cell, 2013. **27**(6): p. 672-680.

5. Deshwar, A.R., et al., *The Apelin receptor enhances Nodal/TGFβ signaling to ensure proper cardiac development.* Elife, 2016. **5**: p. e13758.

6. Demirel, S., *APELİNERJİK SİSTEMİN VASKÜLER FİZYOLOJİDEKİ ROLÜ.*

7. Südhof TC, Lottspeich F, Greengard P, Mehl E, Jahn R. A synaptic vesicle protein with a novel cytoplasmic domain and four transmembrane regions. Science. 1987;238(4830):1142-4.

8. Kwon SE, Chapman ER. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons. Neuron. 2011;70(5):847-54.

9. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen L, McKeel Jr D, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. Neurology. 2001;56(1):127-9.

10. Care D. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in. Diabetes Care. 2023;46:S19.

11. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. The lancet. 2009;373(9677):1773-9.

12. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes Spectrum. 1992;5(1).

13. IADPSG Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676-682.

14. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. Current diabetes reports. 2016;16:1-11.

15. Aşılıoğlu, N., Yalınkaya, A., Bayram, F., & Karakurt, F. (2021). Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria in Turkish pregnant women. Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, 18(3), 198-205.

16. Kaya, E., Türkmen, G. G., Karaca, İ., & Şen, C. (2023). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 27(1), 21-30.

17.Özdemir, D., Altınova, A. E., Aktürk, M., & Yetkin, İ. (2022). Effects of COVID-19 pandemic on

gestational diabetes mellitus prevalence and outcomes: A tertiary center experience from Turkey. Diabetes Research and Clinical Practice, 186, 109818.
18. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 19(11), 3342.
19. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2012;35(4):780-786.
20. Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. Diabetic Medicine, 31(3), 273-281.
21. McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, 5(1), 47.
22. Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care, 30(Supplement 2), S112-S119.
23. Lain, K. Y., & Catalano, P. M. (2007). Metabolic changes in pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology, 50(4), 938-948.
24. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, Friedman JE, Buchanan TA, Coustan D, Aagaard K, Thornburg KL, Catalano PM, Galan HL, Hay WW, Frias AE, Shankar K, Simmons RA, Moses RG, Sacks DA, Loeken MR. A cautious re-evaluation of risk-benefit ratio for gestational diabetes mellitus screening. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(5):591-596.

25**.** Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: a clinical update. World journal of diabetes. 2015;6(8):1065.
26. Leiva A, Fuenzalida B, Salsoso R, Barros E, Toledo F, Gutierrez J, Pardo F, Sobrevia L. Maternal hyperglycemia induces differential placental adenosine transport featuring altered expression and activity of nucleoside transporters in diabetes mellitus. J Cell Physiol. 2022;237(2):1020-1037. 27. Hurrle S, Hsu WH. İnsülin direncinde oksidatif stresin etiyolojisi. Biyomedikal Dergisi. 2017; 40(5):257-262. doi:10.1016/j.bj.2017.06.007

28. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. Diabetologia. 2016;59(6):1089-1094.

29. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18(6):409-416.

30. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. Front Physiol. 2018;9:1091.

31. Nair S, Jayabalan N, Guanzon D, Palma C, Scholz-Romero K, Elfeky O, Zuñiga F, Ormazabal V, Diaz E, Rice GE, Duncombe G, Lappas M, Salomon C. Human placental exosomes in gestational

diabetes mellitus carry a specific set of miRNAs associated with skeletal muscle insulin sensitivity. Clin Sci (Lond). 2018;132(22):2451-2467.

32. Zhang C, Olsen SF, Hinkle SN, Gore-Langton RE, Vaag A, Grunnet LG, Yeung EH, Bao W, Bowers K, Liu A, Mills JL, Sherman S, Gaskins AJ, Ley SH, Madsen CM, Chavarro JE, Hu FB. Diabetes & Women's Health (DWH) Study: an observational study of long-term health consequences of gestational diabetes, their determinants and underlying mechanisms in the USA and Denmark. BMJ Open. 2019;9(4).

33. Powe, C. E., Nodzenski, M., Talbot, O., Allard, C., Briggs, C., Leya, M. V., Perron, P., Bouchard, L., Florez, J. C., Scholtens, D. M., Lowe, W. L., & Hivert, M. F. (2018). Genetic determinants of glycemic traits and the risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes, 67(12), 2703-2709.

34. Hjort L, Bredgaard SS, Manitta E, Marques I, Sørensen AE, Martino D, et al. Epigenetics of the non-coding RNA nc886 across blood, adipose tissue and skeletal muscle in offspring exposed to diabetes in pregnancy. Clinical Epigenetics. 2024;16(1):61.

35. Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2020;10:188.

36. Kılıç BŞ, Seyisoğlu H, Atakul N. Evaluation of Pregnancy Complications in Women with Polycystic Ovarian Syndrome Who Have Undergone In Vitro Fertilization (IVF). Ankara Universites Tip Fakultesi Mecmuasi= Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2022;75(2):279.

37. Yoldemir ŞA, Kılıç İÇ. GEBELERDE TİROİD FONKSİYON TESTLERİNDEKİ BOZUKLUĞUN VE ERKEN GEBELİKTE BAKILAN HbA1c DEĞERİNİN GESTASYONEL DİYABET MELLİTUS GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ. Zeynep Kâmil Tıp Bülteni.50(2):24-7.

38. Wang C, Yang H-X. Diagnosis, prevention and management of gestational diabetes mellitus. Chinese Medical Journals Publishing House Co., Ltd. 42 Dongsi Xidajie …; 2016. p. 199-203.

39. Aygün G, Biçer NÇ, Kahrıman M. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı Almış Gebelerde Akdeniz Diyetine Bağlılık ve Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi.

40. Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB, Tabrizi R, Samimi M, Karamali M, et al. The effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hormone and Metabolic Research. 2017;49(09):647-53.

41. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CE, Lubarsky SL, et al. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. New England Journal of Medicine. 2021;384(10):895-904.

42. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New England journal of medicine. 2005;352(24):2477-86.

43. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;202(6):654. e1-. e6.

44. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. Jama. 1997;278(13):1078-83.

45. Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c≥ 5.9%(41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Diabetes care. 2014;37(11):2953-9.

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

47. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):2003-15.

48. Association AD. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes care. 2019;42(Supplement_1):S165-S72.

49. Obstetricians ACo, Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice bulletin. 2013;137:406-16.

50. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. The Lancet. 2013;381(9865):476-83.

51. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;191(3):949-53.

52. Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. Journal of perinatal medicine. 2012;40(5):511-20.

53. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? World journal of diabetes. 2015;6(5):734.

54. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes care. 2008;31(2):340-6.

55. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes care. 2002;25(10):1862-8.

56. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(12):4774-9.

57. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(12).

58. Lowe Jr WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. Diabetes care. 2019;42(3):372-80.

59. Ho L, Tan SY, Wee S, Wu Y, Tan SJ, Ramakrishna NB, et al. ELABELA is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway. Cell stem cell. 2015;17(4):435-47.

60. Monastero R, Magro D, Venezia M, Pisano C, Balistreri CR. A promising therapeutic peptide and preventive/diagnostic biomarker for age-related diseases: The Elabela/Apela/Toddler peptide. Ageing research reviews. 2023;91:102076.

61. Georgiadou D, Boussata S, Ranzijn WH, Root LE, Hillenius S, bij de Weg JM, et al. Peptide hormone ELABELA enhances extravillous trophoblast differentiation, but placenta is not the major source of circulating ELABELA in pregnancy. Scientific Reports. 2019;9(1):19077.

62. Erdoğan, S., Özgür, T., Özdemir, Ö., Sezer, S., Yılmaz, F. M., & Acet, M. (2020). Elabela levels in patients with type 2 diabetes: can it be a marker for diabetic nephropathy? Bratislava Medical Journal, 121(11), 758-763.

63. Fu J, Chen X, Liu X, Xu D, Yang H, Zeng C, et al. ELABELA ameliorates hypoxic/ischemic-induced bone mesenchymal stem cell apoptosis via alleviation of mitochondrial dysfunction and activation of PI3K/AKT and ERK1/2 pathways. Stem Cell Research & Therapy. 2020;11:1-12.

64. Helker CS, Schuermann A, Pollmann C, Chng SC, Kiefer F, Reversade B, et al. The hormonal peptide Elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. Elife. 2015;4:e06726.

65. Ho L, Van Dijk M, Chye STJ, Messerschmidt DM, Chng SC, Ong S, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. Science. 2017;357(6352):707-13.

66. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. Annu Rev Neurosci. 2004;27(1):509-47.

67. Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. Nature Reviews Neuroscience. 2005;6(1):57-69.

68. Wiedenmann B, Franke WW. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38,000 characteristic of presynaptic vesicles. Cell. 1985;41(3):1017-28.

69. Takamori S, Holt M, Stenius K, Lemke EA, Grønborg M, Riedel D, et al. Molecular anatomy of a trafficking organelle. Cell. 2006;127(4):831-46.

70. Leube RE, Kaiser P, Seiter A, Zimbelmann R, Franke WW, Rehm H, et al. Synaptophysin:

molecular organization and mRNA expression as determined from cloned cDNA. The EMBO Journal. 1987;6(11):3261-8.
71. Johnston P, Jahn R, Södhof T. Transmembrane topography and evolutionary conservation of synaptophysin. Journal of Biological Chemistry. 1989;264(2):1268-73.
72. Arthur CP, Stowell MH. Structure of synaptophysin: a hexameric MARVEL-domain channel protein. Structure. 2007;15(6):707-14.
73. Salkoff L, Butler A, Wei A, Scavarda N, Giffen K, Ifune C, et al. Genomic organization and deduced amino acid sequence of a putative sodium channel gene in Drosophila. Science. 1987;237(4816):744-9
74. Marqueze-Pouey B, Wisden W, Malosio M, Betz H. Differential expression of synaptophysin and synaptoporin mRNAs in the postnatal rat central nervous system. Journal of Neuroscience. 1991;11(11):3388-97.
75. Navone F, Jahn R, Di Gioia G, Stukenbrok H, Greengard P, De Camilli P. Protein p38: an integral membrane protein specific for small vesicles of neurons and neuroendocrine cells. Journal of Cell Biology. 1986;103(6):2511-27.
76. Dolphin, A.C., Lee, A. Presinaptik kalsiyum kanalları: sinaptik nörotransmitter salınımının özel kontrolü. *Nat Rev Neurosci* 21, 213–229 (2020).
77. Bera M, Radhakrishnan A, Coleman J, K. Sundaram RV, Ramakrishnan S, Pincet F, et al. Synaptophysin chaperones the assembly of 12 SNAREpins under each ready-release vesicle. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2023;120(45):e2311484120.
78. Becher A, Drenckhahn A, Pahner I, Margittai M, Jahn R, Ahnert-Hilger G. The synaptophysin–synaptobrevin complex: a hallmark of synaptic vesicle maturation. Journal of Neuroscience. 1999;19(6):1922-31.
79. Chang C-H, Lin C-H, Lane H-Y. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. International journal of molecular sciences. 2021;22(5):2761.
80. Bai X, Strong R. Expression of synaptophysin protein in different dopaminergic cell lines. Journal of biochemical and pharmacological research. 2014;2(4):185.
81. Ermiş E, Koç C, Mergen HŞ, Makinecioğlu İ, Vural AP, Cansev M, et al. Deneysel Şizofreni Modelinde Bilişsel Fonksiyonlar ve Hipokampal Synaptofizin Düzeylerinin İncelenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2023;49(3):367-73.
82. Alese OO, Mabandla MV. Upregulation of hippocampal synaptophysin, GFAP and mGluR3 in a pilocarpine rat model of epilepsy with history of prolonged febrile seizure. Journal of Chemical Neuroanatomy. 2019;100:101659.
83. Wen S, Li H, Wu M-L, Fan S-H, Wang Q, Shu X-H, et al. Inhibition of NF-κB signaling commits resveratrol-treated medulloblastoma cells to apoptosis without neuronal differentiation. Journal of neuro-oncology. 2011;104:169-77
84. DOĞAN H, ÖZÇİMEN AA. İNSAN GÖBEK KORDONU VE KORDON KANI KÖK HÜCRELERİ. SAĞLIK & BİLİM 2023 GENEL EMBRİYOLOJİ-II.7.
85. Ertem M. KÖK HÜCRE VE KORDON KANI.
86. Wagner JE, Broxmeyer HE, Byrd RL, Zehnbauer B, Schmeckpeper B, Shah N, et al. Transplantation

of umbilical cord blood after myeloablative therapy: analysis of engraftment [see comments]. 1992.
87. Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, Murias M, Franz L, Troy J, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial. Stem cells translational medicine. 2017;6(5):1332-9.
88. Sugarman J, Kaalund V, Kodish E, Marshall MF, Reisner EG, Wilfond BS, et al. Ethical issues in umbilical cord blood banking. Jama. 1997;278(11):938-43.
89. Sun M, Luo M, Wang T, Wei J, Zhang S, Shu J, et al. Effect of the interaction between advanced maternal age and pre-pregnancy BMI on pre-eclampsia and GDM in Central China. BMJ open diabetes research & care. 2023;11(2).
90. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis.
91.Yang J, Qian J, Qu Y, Zhan Y, Yue H, Ma H, Li X, Man D, Wu H, Huang P, Ma L, Jiang Y. Pre-pregnancy body mass index and risk of maternal or infant complications with gestational diabetes mellitus as a mediator: A multicenter, longitudinal cohort study in China. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Apr;198:110619.
92. Lyu Y, Cui M, Zhang L, Zheng G, Zuo H, Xiu Q, Shah PS. Pre-pregnancy body mass index, gestational diabetes mellitus, and gestational weight gain: individual and combined effects on fetal growth. Front Public Health. 2024 Mar 11;12:1354355. doi: 10.3389/fpubh.2024.1354355.
93. Gao L, Chen CR, Wang F, Ji Q, Chen KN, Yang Y, Liu HW. Relationship between age of pregnant women with gestational diabetes mellitus and mode of delivery and neonatal Apgar score. World J Diabetes. 2022 Sep 15;13(9):776-785.
94. Gascho CLL, Leandro DMK, Ribeiro T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017;39(02):060-5.
95. Bingül E, Yıldız GA, İngeç M. DİYABETİK GEBELERDE YÜKSEK GLİKOLİZE HEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN OBSTETRİK VE NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİ. The Journal of Kırıkkale University Faculty of Medicine. 2022;24(2):309-15.
96. Çığrı E. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen geç preterm bebeklerin maternal risk faktörlerine bağlı morbiditelerinin değerlendirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.18(2):792-9.
97. Saygılı Karagöl, B., Karadağ, N., Zenciroğlı, A., … Kundak, A. A. (2012). Yenidoğan Yoğun Bakımında Yedi Yıllık Diyabetik Anne Bebeği Deneyimi. Çocuk Dergisi, 12(4), 169-176.
98. Kutuk MS, Dolanbay M, Gokmen Karasu AF, Ozgun MT. Relationship between fetal peak systolic velocity in Middle cerebral artery and umbilical blood gas values and hemoglobin levels in diabetic pregnant women. Journal of Clinical Ultrasound. 2018;46(6):391-6.
99. Guo Y-Y, Li T, Liu H, Tang L, Li Y-C, Hu H-T, et al. Circulating levels of Elabela and Apelin in the second and third trimesters of pregnancies with gestational diabetes mellitus. Gynecological Endocrinology. 2020;36(10):890-4.
100. Gandham R, Dayanand C, Sheela S. Maternal serum apelin-13 levels in early-and late-onset

preeclampsia. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. 2024;21(4):235.
101. Karagoz Z, Aydin S, Ugur K, Tigli A, Deniz R, Baykus Y, et al. Molecular communication between Apelin-13, Apelin-36, Elabela, and nitric oxide in gestational diabetes mellitus. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2022;26(9).
102. Buss C, Entringer S, Swanson JM, Wadhwa PD, editors. The role of stress in brain development: the gestational environment's long-term effects on the brain. Cerebrum: the Dana forum on brain science; 2012
103. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. The Journal of pediatrics. 2014;164(3):445-50.
104. Hami J, Vafaei-Nezhad S, Ivar G, Sadeghi A, Ghaemi K, Mostafavizadeh M, et al. Altered expression and localization of synaptophysin in developing cerebellar cortex of neonatal rats due to maternal diabetes mellitus. Metabolic brain disease. 2016;31(6):1369-80.
105. Vuong B, Odero G, Rozbacher S, Stevenson M, Kereliuk SM, Pereira TJ, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring. Journal of neuroinflammation. 2017;14(1):80.
106. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1125628.
107. Varthaliti A, Lygizos V, Fanaki M, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Pappa K, et al. The Role of IL-6 and TNF-α as Early Biomarkers in the Prediction and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Biomedicines. 2025;13(7):1627.
108. Evsyukova II. Gestational diabetes mellitus as a risk factor for neuropsychiatric pathology in offspring. Journal of obstetrics and women's diseases. 2024;73(1):101-11.
109. Tata DA, Dandi E, Spandou E. Expression of synaptophysin and BDNF in the medial prefrontal cortex following early life stress and neonatal hypoxia-ischemia. Developmental Psychobiology. 2021;63(2):173-82
110. Şimşek G, Kutman H, Üstünyurt Z, Canpolat FE. Çok Küçük Prematüre Bebeklerde Erken Parsiyel Karbondioksit Düzeyleri ile Nörogelişimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.