



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANTALYA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU
GEBELERDE SERUM ALARİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ecem Pakkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA-2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU
GEBELERDE SERUM ALARIN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ecem Pakkan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. And Yavuz
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA-2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZ	viii
ABSTRACT	X
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM)	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji (Prevelans).....	5
2.1.3. GDM'nin Fizyopatolojisi	6
2.1.4. Risk Faktörleri	9
2.1.5. GDM'nin Tanınması	11
2.1.6. GDM'de Serum Glikoz Seviyesi Takibi	14
2.1.7. GDM Komplikasyonları.....	14
2.1.7.1. Maternal Akut Komplikasyonlar	14
2.1.7.2. Maternal Kronik Komplikasyonları	15
2.1.7.3. GDM'de Fetal Komplikasyonlar	15
2.1.7.4. GDM'de Enfeksiyon	16
2.1.7.5. GDM'de GHT, Preeklampsi ve Eklampsi.....	16
2.1.7.6. Obstetrik Komplikasyonlar	17
2.1.7.7. Yenidoğan Komplikasyonları.....	18
2.1.8. Tedavi ve Yönetim	19
2.1.8.1. Non-Farmakolojik Tedavi.....	19
2.1.8.1.1 Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	25
2.1.8.2. Medikal-Farmakolojik Tedavi.....	26
2.1.9. Gebelik Takibi ve Doğum Zamanlaması	28
2.1.10. Postpartum Takip ve Yaklaşım	30
3. ALARİN	32
3.1. TANIM.....	32
3.2. İNSÜLİN REZİSTANSI, TİP-2 DM VE ALARİN	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1. SERUM ALARİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEM	36
4.2. SERUM ALARİN ÖLÇÜMÜ.....	36
4.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	37
5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA.....	46

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve becerisini esirgmeden aktaran, tez hazırlama sürecinin başından sonuna kadar yardımcı olan, Perinatoloji bilim dalı hakkında en ince detaylarına kadar görüntüleme, klinik eğitim ve cerrahi becerilerini bize aktaran, tecrübelerini anlatan, eğitimimizde katkısı tartışılmaz çok kıymetli saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. And YAVUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Burak KARADAĞ başta olmak üzere klinik eğitim ve cerrahi yeterliliğim için büyük katkı sağlayan bize sadece uzmanlık eğitimi değil hekimlik ve hayat becerileri katan çok değerli saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. Hasan Ali İNAL, Doç. Dr. Metin KABA, Op. Dr. Özgür ÖZDEMİR, Op. Dr. Bekir Sıtkı İSENLİK'e sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

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

Eğitim sürecimde bulunan, kendilerinden hem hekimlik hem de hayat hakkında çok şey öğrendiğim, pek çok yetenek kazandıran ancak kısa süre çalışabildiğim saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Aysel UYSAL ve Doç. Dr. Işıl KÖLELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın son yılında tanıştığım ve tez süreci boyunca en küçük detaya kadar tüm özveriyle yardımcı olan sayın Doç. Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ hocama ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı doktorları ve çalışanlarına tüm emekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı olmayı istememdeki en büyük öncüm, tıp fakültesindeki eğitimim boyunca klinik/cerrahi bilgisini ve tecrübesini esirgmeden anlatan, her zaman yol gösterici olan, bana bu branşı sevdiren çok saygıdeğer hocam Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığımız tecrübelerinden çok şey öğrendiğim sayın uzman hekimlerimize, bizimle aynı özveriyle çalışan hemşirelerimize ve tüm ekip çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca hem en güzel hem de en kötü günlerimizde beraber olduğumuz, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, hayatımın her zor anlarında yanımda olan başta çok sevdiğim eş kıdemim sayın Dr. Arda TAŞ olmak üzere tüm eş kıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getirmek için tüm fedakarlıkları gösteren, bu yolda kendilerinden sonsuz ödünler veren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Gülcan PAKKAN, babam Ercan PAKKAN ve kardeşim Eren PAKKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak asistanlık sürecim boyunca en zor vakalarda bile bana sakin kalmayı ve sabırlı olmayı öğreten, her türlü klinik ve cerrahi bilgisini esirgmeden anlatan, sadece bir kıdemli olarak değil hayatımın her anında yanımda olan çok sevdiğim kıdemlim Dr. Derya ERTÜRK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

- AC:** Abdominal Çevre
ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti
ADA: Amerikan Diyabet Derneği
AFI: Amnion Sıvı İndeksi
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AMH: Antimüllerian Hormon
BPD: Bipariyetal Çap
CRH: Kortikotropin Releasing Hormon
DM: Diyabetes Mellitus
DMN: Dorsomedial Çekirdek
FGR: Fetal Gelişim Kısıtlılığı
FL: Femur Uzunluğu
fT3: Serbest triiyodotironin
fT4: Serbest tiroksin
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GHT: Gestasyonel Hipertansiyon
GLUT: Glikoz Taşıyıcı Protein
HbA1c: Glikolize Hemoglobin
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPL: Human Plasental Laktojen
HT: Hipertansiyon
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
IR: İnsülin Direnci
IUEX: İntrauterin Ex
IUGR: İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KŞ: Kan Şekeri
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LGA: Large for Gestational Age
LH: Luteinizan Hormon

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
NPH: Nötral Protamin Hagedorn
NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
PLR: Platelet Lenfosit Oranı
PVN: Paraventriküler Çekirdek
RDS: Resprituar Distres Sendromu
SGA: Small for Gestational Age
SSS: Santral Sinir Sistemi
TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFA: Total Fetal Ağırlık
TG: Trigliserid
TKŞ: Tokluk Kan Şekeri
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

Tablo 1. Modifiye White Sınıflaması	4
Tablo 2. GDM Risk Değerlendirmesi	9
Tablo 3. Ulusal ve Uluslararası Organizasyonların GDM Tarama Grubu Seçimi Önerileri	10
Tablo 4. GDM Tanısı İçin Farklı Kuruluşların Önerdiği Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 5. Çeşitli Organizasyonların Tanı Kriterleri	13
Tablo 6. GDM'nin Maternal ve Fetal Komplikasyonları.....	17
Tablo 7. Gebelikte Diyabet ile İlişkili Olumsuz Sonuçlar	18
Tablo 8. Tekil Gebelikte Toplam Kilo Alımı İçin Öneriler	20
Tablo 9. VKİ'ye Göre Günlük Alınması Gereken Kalori Miktarı	20
Tablo 10. GDM İçin Uluslararası Organizasyonların Beslenme Hedefleri	20
Tablo 11. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Vitamin Desteği	22
Tablo 12. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Mineral Desteği	24
Tablo 13. Gebelik ve Egzersiz	25
Tablo 14. GDM'de Hedeflenen Plazma Glikoz Eşik Değerleri	26
Tablo 15. İnsülin Çeşitleri ve Nicelikleri	26
Tablo 16. İnsülin Dozunun Haftalara Göre Değişimi	27
Tablo 17. TEMD Önerilerine Göre GDM'de İnsülin Tedavi Şeması	27
Tablo 18. GDM'de Doğumun Zamanlamasını Etkileyen Faktörler	29
Tablo 19. Katılımcıların Sosyodemografik Yapısı ve Obstetrik Özellikleri	39
Tablo 20. Katılımcıların OGTT, Fetal Biyometri ve Obstetrik Komplikasyon Sonuçları	41
Tablo 21. Katılımcıların Laboratuvar Sonuçları	43
Tablo 22. Alarının Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değeri	45

ŞEKİLLER

Şekil 1. DM Sınıflaması.....	3
Şekil 2. 2005-2018 yıllarında GDM'nin küresel yaygınlığı. WHO bölgesine göre GDM medyan (çeyrekler arası aralık) prevalansı (%).	5
Şekil 3. Farklı Tanı Kriterlerine Göre Ülkeye Özgü GDM Prevalansı	6
Şekil 4. GDM Fizyopatolojisi	7
Şekil 5. GLUT Taşıma Modeli	8
Şekil 6. TEMD İki Aşamalı ve Tek Aşamalı GDM Taraması ve Tanısı.....	12
Şekil 7. GDM Hastalarının Postpartum Takibi	31
Şekil 8. Çalışmamızın Akış Şeması	38
Şekil 9. Serum Alarin'in ROC Eğrisi.....	44

ÖZ

Amaç: Biz bu tıpta uzmanlık tez çalışmasında Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu (GDM) gebelerde serum aların seviyelerinin, GDM tanısında yeni bir biomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif bir kohort araştırma olan bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniğinde Nisan 2024- Eylül 2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışmaya GDM'si olmayan sağlıklı (Grup 1, n=64) ve GDM'li (Grup 2, n=64) toplam 128 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik, obstetrik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları ile serum aların düzeyleri veri tabanına kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, küretaj, ektopik gebelik sayısı, başvuru esnasındaki gebelik haftası, doğum haftası, prezentasyon, bebek cinsiyet, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, ikili tarama testi, üçlü tarama testi ve fetal anatomik tarama açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış iken, VKİ ($28,63 \pm 5,41$ vs $34,61 \pm 8,26$; $p:0,025$), gebelikte alınan kilo ($7,54 \pm 2,17$ vs $12,69 \pm 3,58$; $p: < 0,001$), gebelik sayısı [1 (1-2) vs 2,5 (1- 4); $p:0,001$], doğum sayısı [0 (0-1) vs 1 (0-2) ; $p:0,013$], doğum tipi [normal vajinal yolla 24 (%37,5) vs 0,9 (% 14,1), sezeryan: 40 (% 62,5) vs 55 (%85,9); $p:0,029$], doğum kilosu ($3160,16 \pm 517,51$ vs $3513,10 \pm 706,87$; $p:0,020$) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul [11 (%17,1) vs 26 (%40,6); $p:0,038$], BPD ($29,6 \pm 4,3$ vs $32,4 \pm 4,4$; $p:<0,001$), AC ($29,5 \pm 3,6$ vs $34,5 \pm 4,1$; $p:<0,001$), FL ($29,3 \pm 4,3$ vs $32,3 \pm 4,4$; $p:<0,001$), amnion sıvı indeksi [normal: 60 (93,7) vs 46 (71,9) oligohidroamniyos: - vs 2 (3,1), polihidroamniyos: 4 (6,3) vs 16 (25,0); $p:0,002$] ve TFA ($1603,52 \pm 849,03$ vs $2278,30 \pm 976,10$; $p: <0,001$), serum hs-CRP ($4,15 \pm 1,31$ vs $6,62 \pm 1,90$; $p:<0,001$), idrarda glikoz ($0,02 \pm 0,01$ vs $0,14 \pm 0,04$; $p:0,001$), serum HbA1c ($5,06 \pm 0,35$ vs $6,18 \pm 0,73$; $p:<0,001$) ve aların seviyeleri ($2,54 \pm 0,63$ vs $4,62 \pm 0,93$, $p:<0,001$) açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Receiver operating characteristic analizinde serum aların için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) ve cut off değeri $\geq 2,44$ olarak tespit edildi. [Eğri altındaki alan (AUC: 0,848), %95 CI (Güven Aralığı) 0,774-0,921, duyarlılık %84,4, özgüllük %81,4]. Serum alarının pozitif öngörü değeri %84,3 ve negatif öngörü değeri ise %78,7 idi.

Sonuç: Bu çalışmada serum alarin seviyeleri GDM’li gebelerde yüksek bulunmuş ve GDM tanısında bir biomarker olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bulgularımızın doğruluğu daha fazla katılımcı içeren prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alarin, gebelik, gestasyonel diabetes mellitus



ABSTRACT

Objective: In this thesis study, we aimed to determine whether serum alarin levels could be used as a new biomarker in the diagnosis of pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus (GDM).

Materials and Methods: This prospective cohort study was conducted at the Perinatology Clinic of Antalya Training and Research Hospital, Health Sciences University, between April and September 2024. A total of 128 pregnant women were included in the study, comprising healthy pregnant participant (Group 1, n=64) and pregnant participant with GDM (Group 2, n=64). Sociodemographic, obstetric, clinical characteristics, and laboratory results, including serum alarin levels of the participants, were recorded in the database and compared between groups.

Results: There were no statistically significant differences between the groups in terms of age, curettage, ectopic pregnancy count, gestational age at admission, delivery week, presentation, infant gender, 1st and 5th minute APGAR scores, dual and triple screening tests, and fetal anatomical screening ($p > 0.05$). However, significant differences were found in body mass index (28.63 ± 5.41 vs 34.61 ± 8.26 ; $p: 0.025$), weight gain during pregnancy (7.54 ± 2.17 vs 12.69 ± 3.58 ; $p: <0.001$), number of pregnancies [1 (1-2) vs 2.5 (1-4); $p: 0.001$], number of births [0 (0-1) vs 1 (0-2); $p: 0.013$], delivery type [vaginal delivery 24 (37.5%) vs 9 (14.1%), cesarean: 40 (62.5%) vs 55 (85.9%); $p: 0.029$], birth weight (3160.16 ± 517.51 vs 3513.10 ± 706.87 ; $p: 0.020$), admission to the neonatal intensive care unit [11 (17.1%) vs 26 (40.6%); $p: 0.038$], biparietal diameter (29.6 ± 4.3 vs 32.4 ± 4.4 ; $p: <0.001$), abdominal circumference (29.5 ± 3.6 vs 34.5 ± 4.1 ; $p: <0.001$), femur length (29.3 ± 4.3 vs 32.3 ± 4.4 ; $p: <0.001$), amniotic fluid index [normal: 60 (93.7%) vs 46 (71.9%), oligohydramnios: - vs 2 (3.1%), polyhydramnios: 4 (6.3%) vs 16 (25.0%); $p: 0.002$], and estimated fetal weight (1603.52 ± 849.03 vs 2278.30 ± 976.10 ; $p: <0.001$). Additionally, there was a significant difference in serum high sensitive-C-reactive protein (4.15 ± 1.31 vs 6.62 ± 1.90 ; $p: <0.001$), urinary glucose (0.02 ± 0.01 vs 0.14 ± 0.04 ; $p: 0.001$), serum HbA1c (5.06 ± 0.35 vs 6.18 ± 0.73 ; $p: <0.001$), and alarin levels ($2,54 + 0,63$ vs $4,62 + 0,93$; $p: <0.001$). Receiver operating characteristic analysis showed that serum alarin was statistically significant

($p < 0.001$) with a cutoff value of $\geq 2,44$ determined. [Area under the curve (AUC: 0,848), 95% CI (Confidence Interval) 0,774-0,921, sensitivity 84,4%, specificity 81,4%]. The positive predictive value of serum alarin was 84,3%, and the negative predictive value was 78,7%.

Conclusion(s): This study showed that serum alarin level has been elevated in pregnant women with GDM, suggesting that alarin could be used as a biomarker for diagnosing GDM. Our findings should be confirmed with further prospective studies involving more participants.

Keywords: Alarin, gestational diabetes mellitus, pregnancy



GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa gebelikte ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden bir glikoz intoleransı olan Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un (GDM) prevalansı Asya ülkelerinde %12, Birleşik Devletler'de %20, Avrupa'da %7 ve ülkemizde de benzer şekilde %7-8 civarındadır. Gebelikteki Diyabetes Mellitus'un (DM) %90'ı GDM, %10'u pregestasyonel DM olup, pregestasyonel DM'in de %8'i tip-2 DM ve %2'si tip-1 DM şeklindedir.

GDM'nin fizyopatolojisindeki sorumlu tutulan olası mekanizmalar pankreas beta hücre disfonksiyonu, kronik insülin direnci (IR), nörohormonal ağ etkileşimi, adiponektin ve leptin, yağ dokusundan salınan birtakım adipokinler ve sitokinler, oksidatif stres ve plasental hormonlardır. GDM için risk faktörleri ise önceki gebelikte GDM öyküsü, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezite, fiziksel hareketsizlik, polikistik over sendromu (PKOS), artmış HbA1c, etnisite, hipertansiyon (HT) ve birinci derece akrabalarda DM varlığıdır.

GDM taramasında tek basamaklı 75 g oral glikoz tolerans testi (OGTT) veya iki basamaklı açlık gerektirmeyen 50 g challenge testi ve bu test pozitifliğinde 100 g OGTT kullanılmaktadır.

GDM'nin maternal akut komplikasyonları ketoasidoz, hipo ve hiperglisemi iken; tip-2 DM, kardiyovasküler hastalık (KVH), ateroskleroz ve metabolik sendrom ise en önemli kronik komplikasyonlarıdır.

Large for gestasyonel age (LGA) ve makrozomi, fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) ve polihidroamniozis en önemli fetal komplikasyonlardır. Yenidoğanda ise GDM resprituar distres sendrom (RDS), hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir.

GDM'nin primer tedavisi diyet, düzenli egzersiz, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliği olup GDM'li gebelerin %70'i bu yönteme yanıt vermekte iken; %30'unda ise ek medikal insülin kullanımı gerekebilmektedir. GDM'de hedeflenen plazma glikoz eşik değeri açlık kan şekeri (AKŞ) için 95 mg/dl, 1.saat KŞ için <140 mg/dl ve 2.saat KŞ için ise <120 mg/dl altında olmalıdır. GDM'li gebelerin %30'unda ek tedavi olarak gereken insülin

dozunun 2/3'ü sabah kahvaltıdan önce ve 1/3'ü de akşam yemeğinden önce uygulanmalıdır.

GDM'de doğum için kan şekeri (KŞ) regüle gebelerde 41. gebelik haftası beklenirken, medikal tedavi ile KŞ regülasyonu sağlananlarda 39-40.gebelik haftalarında yaptırılır. Olumsuz maternal ve fetal öyküsü olanlar için de doğum zamanı bireyselleştirilmelidir.

Postpartum dönemde ise 6 hafta sonra OGTT yapılmalıdır.

Alarin galanın ailesinden 25 aa içeren biyoaktif bir peptid olup santral sinir sisteminde (SSS) beslenme davranışı, enerji ve glikoz homeostazı, vücut sıcaklığı ve üreme hormonu salgılanmasında düzenleyici bir role sahiptir. Alarinin metabolik sendrom, tip-2 DM ve PKOS'da rol oynadığı iddia edilmektedir. Alarinin tip-2 DM'de IR oluşmasında bir rol oynayabileceği iddia edilmektedir. İnsülin duyarlılığı ile negatif bir korelasyona sahip olan alarinin IR ile pozitif bir korelasyonu mevcuttur. IR gelişmesinde inflamasyonun bir rolü olduğu düşünülmekte olup, alarin de tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyini arttırmaktadır. Alarinin tip-2'DM'li hastalarda serum düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Biz de bu bir prospektif cohort araştırması olan tıpta uzmanlık tez çalışmasında GDM'li gebelerde serum alarin düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık.

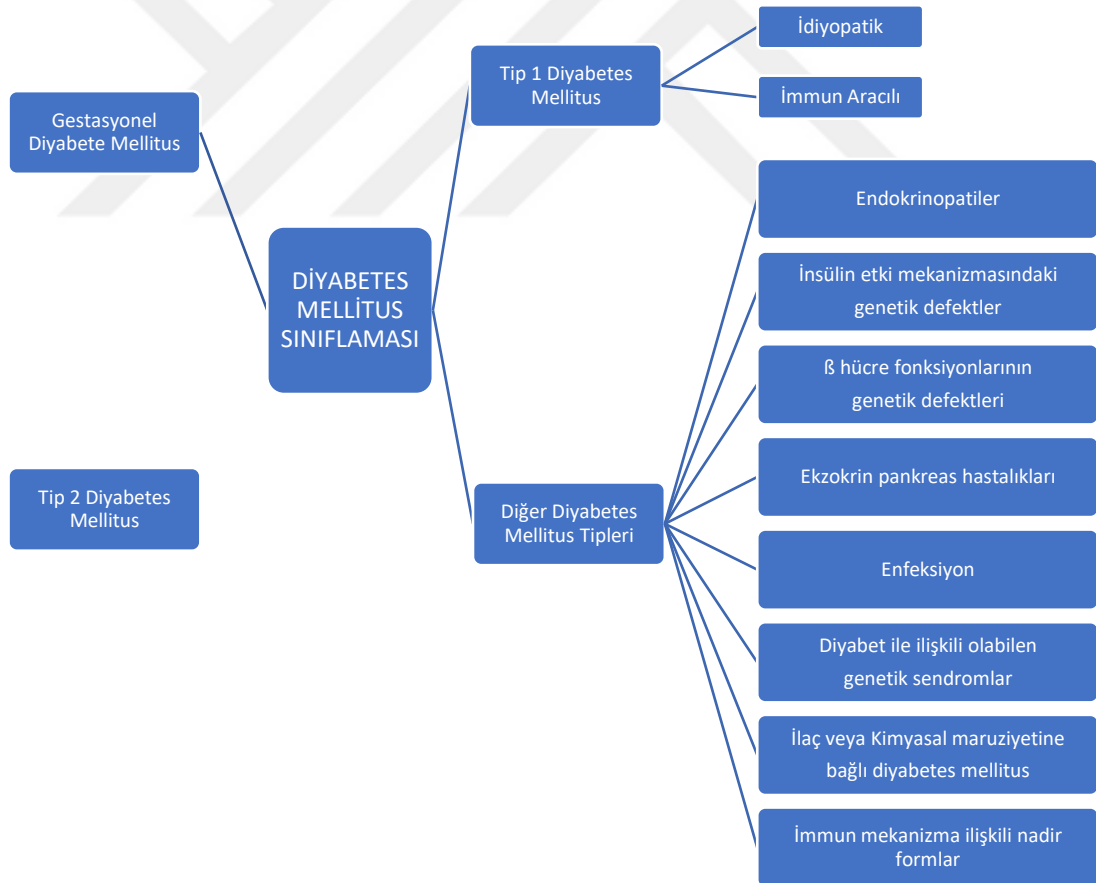
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

2.1.1. Tarihçe

GDM ilk defa gebelikte ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden bir glikoz intoleransdır (1). Gebelikteki diyabetes mellitusun (DM) % 90'ı GDM, %10'u pregestasyonel diyabet olup; bunun da %8 i tip-2 DM ve %2 si tip-1 DM'dir.

DM, eski Yunanca'da idrara geçen şeker anlamındadır. Gebelikte DM ilk defa Almanya'da 1824 yılında Benneurtz tarafından tanımlanmış, 1909 yılında Birleşik Devletlerde bu tanım kullanılmış, gebeliğin geçici glikozurisi için tanı kriterleri geliştirmiş ve 1952 yılında ise Pedersen maternal hipergliseminin fetal hiperinsülinemiye neden olduğu hipotezini (Pedersen Teorisi) ileri sürmüştür (2). Dünya genelinde DM dört ana kategoride sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. DM Sınıflaması

1964 yılında Boston'da O'Sullivan ve arkadaşları gebelik esnasında ilk defa üç saatlik oral glikoz testini kullanmışlardır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1965 yılında GDM taraması için 50 ve 100 g'lık Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) kullanılmasını önermiştir. Ancak bu yıllarda gebe olan ve gebe olmayanlarda DM tanısı için kullanılan kan şekeri (KŞ) sınır eşik değerleri aynı idi (4). Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliğinin (IADPSG) tanı kriterleri 2013 yılında WHO tarafından onaylandıktan sonra gebe olanların ve olmayanların eşik değerleri ayrılmıştır (5).

GDM tanımı için Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gebelikten önce diyabeti olmayan kadınların gebeliklerinin ikinci ve üçüncü trimesterindeki bozulmuş glikoz intoleransını kabul ederken, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG) ise ilk kez gebelikte ortaya çıkan glikoz intoleransını GDM tanısı için bir kriter olarak kabul etmektedir (6,7).

GDM'lilerin tanısında 1990'lı yıllara kadar White Sınıflaması kullanılmıştır (Tablo 1). Günümüzde ise bu sınıflama tercih edilmemektedir.

Tablo 1. Modifiye White Sınıflaması

Grup	Sınıf
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	
A1	Herhangi bir yaş ve sürede, yalnız diyetle regüle
A2	Herhangi bir yaş ve sürede, diyet ve insülin ile tedavi edilen
Pregestasyonel diyabet	
B	Diyabet tanısındaki yaşı ≥ 20 yıl ve diyabet süresi < 10 yıl, komplikasyonsuz
C	Diyabet tanısındaki yaşı veya diyabet süresi 10-19 yıl, komplikasyonsuz
D	Diyabet tanısındaki yaşı < 10 yıl veya diyabet süresi ≥ 20 yıl
F	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, nefropati (> 500 mg/gün protein) var.
R	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, proliferatif retinopati var
RF	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde; R ve F sınıfındaki özelliklerin bir arada bulunması
H	Klinik olarak tespit edilmiş aterosklerotik kalp hastalığı
T	Renal transplantasyon öyküsü

GDM günümüzde gebelerde gözlenen en sık metabolik komplikasyon olup hem maternal hem de fetal morbidite ve mortaliteyi artırdığı için çok önemlidir (8).

Günümüz modern tıbbında bile GDM tanısı için farklı organizasyon ve kuruluşların farklı kılavuzları mevcut olduğu için GDM tanı ve yönetimine dair ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır.

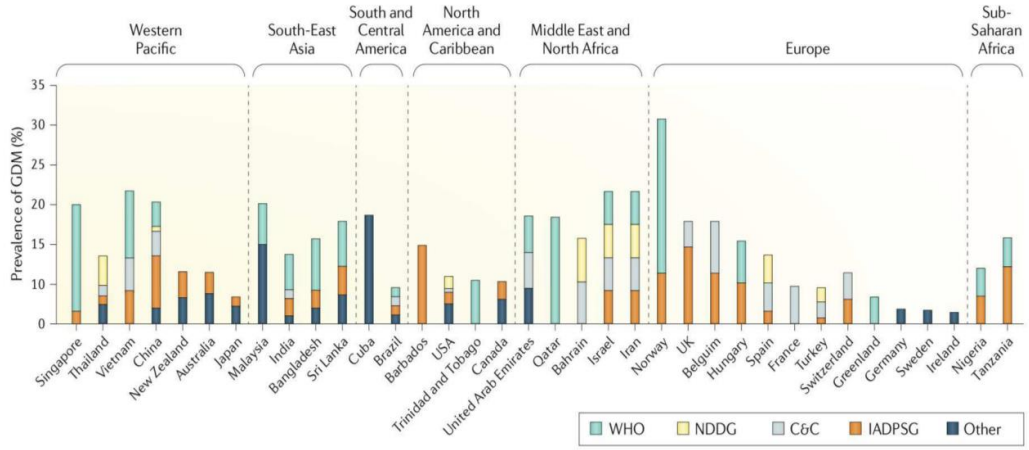
2.1.2. Epidemiyoloji (Prevelans)

GDM gebelikte gözlemlendiğimiz en sık metabolik bozukluk olup prevelansı ırk ve etnisiteye göre farklılık göstermektedir. Kafkaslarda en düşük prevelansa sahip iken, bu oran Afrika ve Amerika'da artmakta, Asyalılarda ise en yüksek seviyelere çıkmaktadır. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sedanter yaşam tarzı belli başlı risk faktörleridir (9). Verilere göre Birleşik Devletler'de GDM prevelansı %7-10 , Avrupa'da %5-7, Asya'da ise %12 civarındadır (10). Ülkemizde ise bu oran ortalama %7-8'lerde olup bölgeler arası farklılıklar gösterebilmektedir (11).

Şekil-2 GDM'nin 2005-2018 yılları arasındaki global yaygınlığını, Şekil-3 ise farklı tanı kriterlerine göre ülkelerin GDM prevelansını göstermektedir.



Şekil 2. 2005-2018 yıllarında GDM'nin küresel yaygınlığı. WHO bölgesine göre GDM medyan (çeyrekler arası aralık) prevelansı (%).



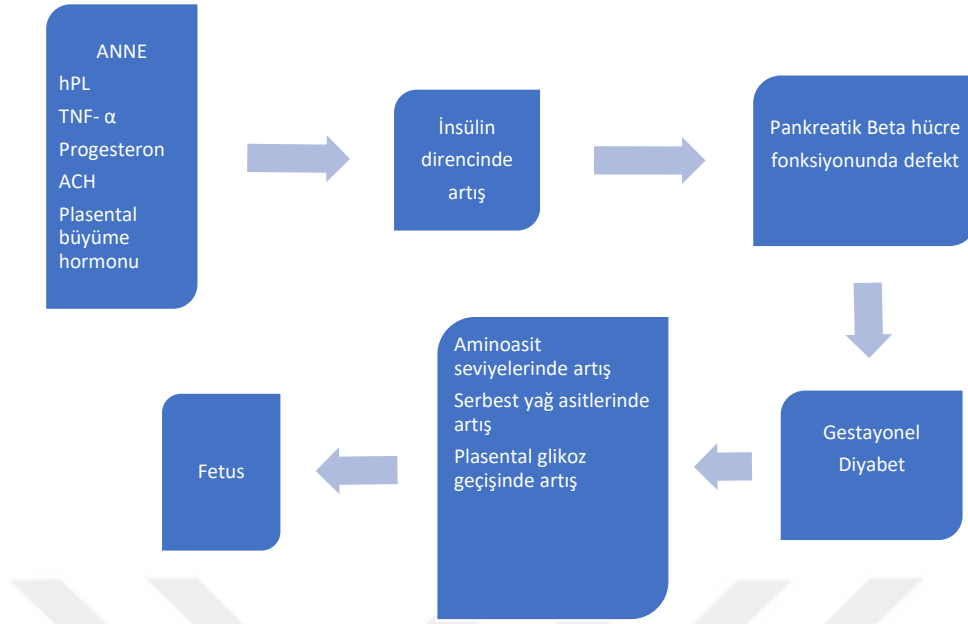
Şekil 3. Farklı Tanı Kriterlerine Göre Ülkeye Özgü GDM Prevalansı

Carpenter–Coustan kriterlerine (C & C), Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterlerine, Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) kriterlerine, WHO 2013 kriterlerine ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması kodlarına ve yerel kılavuzlara göre seçilen ülkelerde Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) prevalans grafiği veya kriterler.

2.1.3. GDM'nin Fizyopatolojisi

Gebelikte annede fetusun ihtiyaçlarını karşılayabilmek için tüm sistemlerde birtakım değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerdeki amaç fetusa devamlı olarak glikoz gibi organik ve inorganik maddelerin transferini sağlamaktır. Gebeliğin ilk trimesterinde glikozun periferik kullanımı fazla olup maternal glikoz seviyesi düşüktür. İkinci trimester ise kısmen katabolik bir süreç olup fetusa devamlı glikoz akışının olması için açlık ve tokluk serum glikoz seviyeleri yüksek tutulmalıdır (12,13).

İlk trimesterde insülin duyarlılığı artmış olup glikoz lipogenezis ile lipid olarak depolanmaktadır. Özellikle bu ilk trimesterde yüksek olan östrojen, insülin duyarlılığını artırmaktadır. Ancak ikinci trimesterden itibaren artan kortizol, kortikotropin releasing hormon (CRH), leptin, human plasental laktojen (hPL) gibi antiinsülin etkisine sahip hormonlar bu duyarlılığı azaltmaktadır (14,15). GDM fizyolojisi Şekil-4'de kısaca özetlenmiştir.

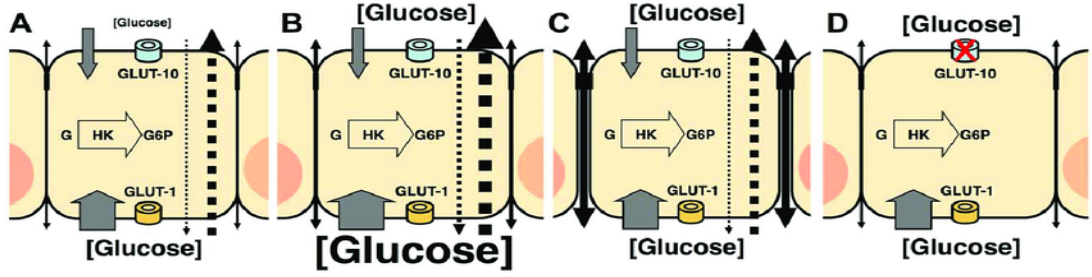


Şekil 4. GDM Fizyopatolojisi

GDM fizyopatolojisinde olası mekanizmalar; β hücre disfonksiyonu, kronik insülin direnci (IR), nörohormonal ağların etkileşimi, adiponektin ve leptin, yağ dokusundan salınan birtakım adipokinler ve sitokinler, oksidatif stres ile plasental hormon salınımıdır.

β hücre disfonksiyonu: Pankreas langerhans adacıklarındaki β hücreleri tarafından salgılanan insülin miktarı gebelikte üç kata kadar artabilmektedir. Ancak GDM'deki metabolik stres nedeniyle β hücreler yeterince insülin sekrete edemeyip hiperplazi ve hipertrofiye uğramaktadırlar. Artan maternal serum glikoz düzeyleri oksidatif hasarı daha da şiddetlendirmekte olup, bu süreç kısır bir döngü haline dönüşmektedir (1,2).

Kronik insülin direnci: Moleküler seviyede GLUT-4'ün (glikoz taşıyıcı protein-4) yetersiz olması, insülin sekresyonunun gecikmesine ve IR'ne neden olmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. GLUT Taşıma Modeli

Sonuç itibari ile hücreler insülin sekresyonuna yanıt veremez hale gelerek periferik IR artmaktadır (1).

Nörohormonal ağlardaki iletişim: Kişinin strese girmesi ile sirkadiyen ritim ve uyku bozukluğu, yeme alışkanlıkları değişmekte ve sonuç olarak da maternal serum glikoz seviyeleri yükselmekte ve IR gelişmektedir (16,17).

Adiponektin ve leptin: Adipositlerden salgılanan adiponektin kişinin yağ kütlesi ile ters orantılı olup, GDM’lerde seviyeleri azalmıştır. Adiponektin glikoneogenezi inhibe etmekte, insülin sekresyonunu ve yağ oksidasyonunu artırmaktadır (18,19).

Plasental tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL) 6, gama interferon (gama-IFN) ve leptin adiponektin üzerine etkili olup, azalan adiponektin insülin sekresyonunu azalttığı, plasental aminoasit transportunu bozduğu, maternal glikoz intoleransı ve fetal makrozomiye neden olduğu gösterilmiştir (20).

Plasenta: Fetusun ihtiyacı olan glikozun plasentadan transportu sodyum aracılı bağımsız difüzyon ile olmaktadır. Glikozun fetusa transportunda insülin gerekli değildir ancak plasentada insülin reseptörleri bulunmaktadır. Maternal hiperglisemi durumunda artan insüline bağlı plasental reseptör duyarlılığı sonucunda daha fazla glikoz fetusa geçmekte ve fetal büyüme artarak fetal makrozomi gelişmektedir (1).

GDM’li gebelerin plasentasından vasküler büyüme faktörlerinin salınımının artmasına bağlı anjiogenezis de artmıştır. Artan anjiogenezis belirli bir süre sonra sağlıksız hale gelmekte ve gestasyonel hipertansiyon (GHT) ile preeklampsi GDM’li gebelerde daha sık görülmektedir. Ayrıca plasentada villöz ödem ve fibrin birikimi ile birlikte TNF- α , IL-1 β ve IL-6 salınımının da arttığı gösterilmiştir (1,2,21).

Karaciğer ve yağ dokusu: İnsülin direncine bağlı olarak karaciğer glikoz alımının %70'ini insülininden bağımsız olarak gerçekleştirmektedir. Bir de üstüne karaciğerde glikoneogenezis de artmaktadır (21).

Enerji deposu olan yağ dokusundan GDM'de adipokinlerin ve sitokinlerin salınması artmaktadır. Bu da maternal serum glikoz seviyesinin artışına ve IR'ye katkıda bulunmaktadır (22).

2.1.4. Risk Faktörleri

Tablo 2. GDM Risk Değerlendirmesi

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

			Kardiyovasküler hastalık öyküsü
--	--	--	---------------------------------

*ADA risk faktörü olup gebeliğin erken döneminde değerlendirilmesi gereken kadınları; BMI \geq 25kg/m² olup ilaveten tablodaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasının olduğu kadınlar olarak tanımlanmaktadır.

ADA ve ACOG GDM tanımında Tablo 3'de belirtilen risk faktörlerinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir.

Tablo 3. Ulusal ve Uluslararası Organizasyonların GDM Tarama Grubu Seçimi Önerileri

IADPSG	Tüm kadınlar veya yüksek riskli kadınlar; bölgesel koşullara ve yerel nüfustaki anormal glikoz intoleransının sıklığına göre değerlendirilir.
WHO	Tarama, ülkeler veya sağlık hizmetleri tarafından yerel nüfustaki glikoz intoleransının prevalansına göre belirlenmelidir.
ADA	<ul style="list-style-type: none"> • DM için bir veya daha fazla risk faktörü varlığı: • Birinci derece akrabada DM varlığı • Yüksek riskli ırk / etnik köken • Kardiyovasküler hastalık öyküsü • Hipertansiyon (140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı) • HDL 250 mg/dl (2,82 mmol/l) • PKOS • Fiziksel hareketsizlik • İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. akantozis nigricans, şiddetli obezite) <p>Daha önce GDM'si olan kadınlara en az 3 yılda bir DM taraması yapılmalıdır.</p>
ACOG	<p>Bir veya daha fazla ek risk faktörü olan aşırı kilolu veya obez kadınlar (VKI \geq 25 kg/m² veya Asyalı Amerikalılarda \geq 23 kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiziksel hareketsizlik • Birinci derece akrabada DM varlığı • Yüksek riskli ırk veya etnik köken • Önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı (\geq 4 kg) • Önceki gebelikte GDM öyküsü • Hipertansiyon (140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı) • HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l); Trigliserid > 250mg/dl (2,82 mmol/l) • PKOS • Önceki ölçümlerde: HbA1c \geq %5,7; bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glikozu • İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. Akantozis Nigricans, gebelik

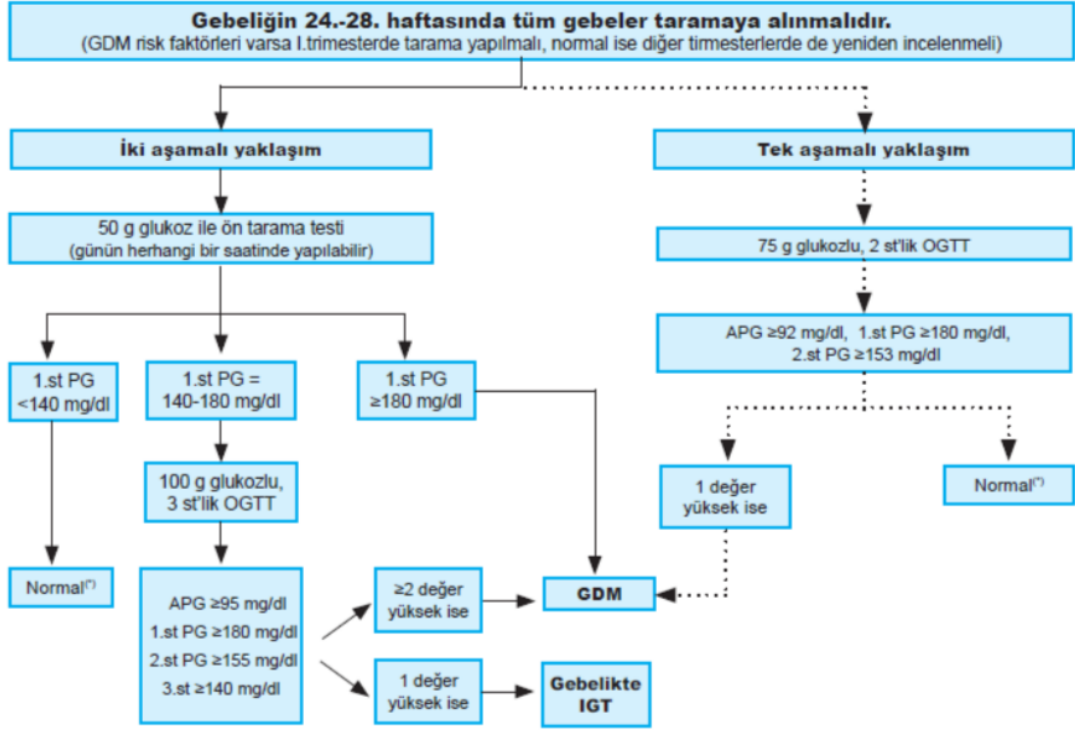
	öncesi VKİ >40 kg/m ²) • Kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörleri olan kadınlar taranmalıdır .
TEMD	Tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve AKŞ ölçülmelidir. AKŞ normal olsa bile Tablo 2'deki riskleri taşıyan gebelere diyabet taraması (tercihen 75 g glikozlu OGTT) yapılmalıdır .
DIABETES CANADA WOMAN	Tanı konulmamış tip-2 DM açısından riski yüksek kadınlar taranmalıdır .
SIGN NICE	DM için bir veya daha fazla risk faktörü varlığında tarama önerilir: • Önceki gebelikte GDM öyküsü • VKİ >30 kg/m ² • Yüksek riskli ırk / etnik köken • Önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı (≥4 kg) • Birinci derece akrabada DM varlığı

2.1.5. GDM'nin Taranması

GDM taramasında dünya genelinde ortak bir konsensus bulunmamaktadır. GDM için bilinen bir risk faktörü olmayan gebelerde %20 diyabet gözlenebildiği için ADA ve Türk Endokrinoloji ve Metabolizma derneği (TEMD) tip-2 DM için risk faktörü olan gebelerin de gebelik esnasında taranmasını önermektedir (23).

GDM taramasındaki amaç erken tanı ile GDM'nin maternal ve fetal olumsuz etkilerinden korunmaktır (24). Uluslararası 23 maternal ve perinatal merkezde yaklaşık 23 bin gebenin dahil olduğu (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) (HAPO) çalışmasında 24-28. gebelik haftaları arasındaki maternal hipergliseminin GDM risk faktörlerinden bağımsız olumsuz maternal ve perinatal sonuçlar ile ilişkili ve korele olduğunu göstermiştir (2,25).

GDM taramasında tek basamaklı veya iki basamaklı tanı yaklaşımının her ikisi de kullanılabilir. Tek basamaklı yöntem 75 g OGTT, iki basamaklı yöntemde ise öncelikle açlık gerektirmeyen 50 g challenge testi ve bu testin pozitif sonuç çıkmasında ise 100 g OGTT testini içermektedir (26).



Şekil 6. TEMD İki Aşamalı ve Tek Aşamalı GDM Taraması ve Tanısı

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

Plazma AKŞ \geq 126 mg/dL, OGTT 2.saat \geq 200mg/dL veya rastgele ölçülen AKŞ'nin \geq 200 mg/dL olması GDM tanısı için yeterlidir. IADPSG tarafından geliştirilen ve WHO tarafından onaylanan tek basamaklı yöntemde, sekiz saatlik açlığı takiben 75 g'lık solüsyon içirildikten sonra; 0., 1. ve 2. saat venöz KŞ düzeylerine bakılmakta, 0. saat \geq 92 mg/dL, 1. saat \geq 180 mg/dl , ve 2. saat \geq 153mg/dL üzerinde bir veya daha fazla değer yüksek gelmesiyle GDM tanısı konulmaktadır (27).

ACOG tek basamaklı testi kabul etmeyip iki basamaklı uygulamayı tavsiye etmekte iken, ADA tek basamaklı testin kullanılabilirliğini bildirmiştir (28).

İki basamaklı yüklemde 50 g glikoz içeren sıvının tüketilmesinden sonra 1. saatte 140 mg/dL ve üzeri değerler anormal kabul edilir ve en az sekiz saatlik açlık sonrası 100 g OGTT uygulanması önerilmektedir. ACOG, Carpenter ve Cousten'in 1982 yılında 100 g OGTT için düzenlediği eşik değerlerin en az iki tanesinin yüksekliğini GDM olarak kabul etmektedir.

IADPSG ve WHO'nun önerdiği tek basamaklı tarama yönteminde GDM prevalansında belirgin bir artış olmuştur (29).

Tablo 4. GDM Tanısı İçin Farklı Kuruluşların Önerdiği Tanı Kriterleri

WHO	IADPSG –GDM tanı kriterleri
ADA	IADPSG –GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT) Ya da 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
NIH	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMĐ	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

* WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri, ACOG: Amerikan Jinekoloji-Obstetrisyen Derneği, TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği , IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği.

Tablo 5. Çeşitli Organizasyonların Tanı Kriterleri

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

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

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

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, ACOG: Amerikan Jinekoloji-Obstetrisyen Derneği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği.

Gebelik fizyolojisinde açlık hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemi olmaktadır. Özellikle 20. gebelik haftasından sonra insülin salgısının artışı doğuma kadar devam etmektedir. Gebelikte hem hormon biyosentezi hem de fetusa besin takviyesi için plazma lipid seviyeleri yükselmektedir (30).

ADA, AKŞ'nin 100-125 mg/dL arasında olmasının bozulmuş açlık glikozu, 75 g OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140-199 mg/dL arasında olmasını ise bozulmuş glikoz intoleransı olarak kabul etmektedir. Bu değerler mikro ve makrovasküler hastalıkların başlangıcı olabileceği için önemlidir (31).

2.1.6. GDM'de Serum Glikoz Seviyesi Takibi

GDM'li bir gebenin KŞ regülasyonu sağlandıktan sonra fetomaternal komplikasyonların önüne geçilebilmekte veya azaltılabilmektedir (2). GDM'li gebelere hipo ve hiperglisemi belirtileri anlatılmalı, GDM'li gebelerin kendi kendilerine kan glikoz düzeyi ölçülmesi öğretilmelidir. Serum glikoz seviyeleri açlık, tokluk ve bazı özel durumlarda sabah erken ölçülmelidir (31).

Açlık glikoz düzeyi ölçüldükten sonra 1. ve 2. saat tokluk glikoz düzeyleri ölçülmeli, kan glikoz düzeyinin aşırı düzensiz olduğu durumlarda 4 ile 6 saatte bir glikoz ölçümü yapılmalıdır (32).

ADA ve ACOG aşağıdaki serum glikoz seviyelerini hedeflemektedir.

1. AKŞ \leq 95 mg/dL;
2. 1. saat TKŞ \leq 140 mg/dL,
3. 2. saat TKŞ \leq 120 mg/dL ve
4. Gün içinde herhangi bir ölçüm \leq 60 mg/dL altında olmamalı (2).

2.1.7. GDM Komplikasyonları

Pregestasyonel DM'li gebelerde konjenital anomali riski artmaktadır (33).

2.1.7.1. Maternal Akut Komplikasyonlar

Ketoasidoz: Gebelerde gebe olmayanlara göre ketoasidoz hem daha düşük glikoz seviyelerinde gerçekleşir hem de süreç daha kısa sürmektedir. GDM'de diyabetik ketoasidozda fetal kayıp %20 oranında olup maternal mortalite de %1'lerdedir (34). GDM'de ketoasidoz durumunda İV sıvı replasmanı yapılmalı, insülin tedavisi verilmeli ve potasyum düzeyleri normale getirilmelidir.

Hipo ve hiperglisemi: Hipoglisemi daha çok gebeliğin ilk yarısında gözlenirken hiperglisemi ise ikinci yarıda daha sık gözlenmektedir ve IR de ana nedenidir (35).

2.1.7.2. Maternal Kronik Komplikasyonları

Tip-2 DM: Tip-2 DM gelişmesi GDM'nin uzun dönemde 5-15 yıl süresinde gözlenen bir komplikasyon olup normal bireylere göre minimum yedi kat (%15-60) oranında artmıştır (36).

Bilinen bir böbrek hastalığı olmadan idrardan günlük 300 mg'dan fazla fetal albümin kaybı diyabetik nefropati lehine olup glomerüllerde ve tübüllerde bir takım olumsuz lezyonlara neden olmaktadır. Diyabetik nefropati riski HbA1c ile korele olup preterm doğum ve FGR sık görülmektedir. Ayrıca nefropati ile birlikte preeklampsi riski de artmaktadır (37,38).

GDM'de hiperglisemi ile birlikte vasküler direnç artmakta ve nörotoksisite meydana gelmekte olup diyabetik nöropati gelişmektedir (39). Gebelikte hormonal değişikliklere bağlı gözlenen gastroparezi görülme sıklığı GDM'de daha da artmaktadır.

GDM'de eksudasyon ve mikroanevrizma kliniğinin olduğu nonproliferatif evre ve iskemi ile neovaskülarizasyonun eşlik ettiği proliferatif evrenin izlendiği diyabetik nefropatide, hiperglisemi kontrol altına alınmaz ise ilerleyen dönemde tablo daha da ağırlaşabilmektedir (40).

GDM'de hiperglisemi kontrol altına alınmaz ise maternal obezite gelişimine neden olmakta, GHT riski artmakta, fetal makrozomi durumlarında da doğum zorlaşabilmektedir (39).

2.1.7.3. GDM'de Fetal Komplikasyonlar

LGA ve makrozomi: Doğumdaki kilonun gebelik haftasına göre 90. persentil üzerinde olması LGA, doğum kilosunun 4000 g üzerinde olması da fetal makrozomi olarak adlandırılmaktadır. GDM'de prevalansı %20-40 oranındadır (2). Plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon ile geçen glikoz fetusta hiperinsülinemiye ve büyüme hormonlarının uyarılmasına neden olduğu için bu klinik tablolar görülmektedir. Fetal makrozomi klinik pratikte omuz distozisine ve brakial pleksus hasarına neden olmakta ve sonuçta sezaryen riski artmaktadır (6).

FGR: FGR 2500 g altındaki, small for gestational age (SGA) ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 10. persentil altında olan bebekler için kullanılmakta olup GDM'de görülme sıklığı sağlıklı gebelere göre artmıştır (2,41).

Polihidroamniozis: GDM'de %20 oranında gözlenen polihidramniosis olasılığı fizyopatolojisi artan fetal hiperglisemiye bağlı poliüri olup maternal hipergliseminin kontrol altına alınması ile polihidroamniosis gelişmesinin de önüne geçilebilecektir. Polihidramniosis doğum esnasında kordon sarkmasına neden olabileceği gibi preterm doğum ve ablasyo plasenta riskini de artırmaktadır (41).

Preterm eylem, GDM'de oldukça önemli olup fetal akciğer matürasyonunun gecikmesine ve prematüriteye bağlı komplikasyonlar nedeni ile doğum yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olduğu yerde gerçekleştirilmelidir. Preterm eylem tedavisinde tokolitik olarak kullanılan betamimetikler serum KŞ'ni arttıracığı için tercih edilmemeli, fetal akciğer matürasyonunu sağlamak ve RDS'i azaltmak için glikokortikoidler dikkatli kullanılmalıdır (34).

GDM'li gebelerde özellikle AKŞ 105 mg/dL üzerinde seyrederse in utero fetal ölüm riski sağlıklı gebelere göre oldukça artmıştır (42). Ayrıca perikonsepsiyonel dönemde kan glikoz seviyelerinin düzensizliği de özellikle ilk trimesterde spontan abortus riskini artırmaktadır (31,42).

2.1.7.4. GDM'de Enfeksiyon

GDM'de vulvovajinal kandidiyazis ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık artmış yara iyileşmesi de gecikmektedir (2). Ayrıca GDM'de asemptomatik bakteriüri de artmış olup tedavi edilmediği takdirde üçüncü trimesterde akut sistit ve pyelonefrite neden olabilmektedir (37).

2.1.7.5. GDM'de GHT, Preeklampsi ve Eklampsi

HT tüm gebeliklerin %6-8'inde görülmekte olup gebelikteki HT vakalarının da %70-75'i ilk gebelikte ortaya çıkmaktadır. GHT'de proteinüri ve preeklampsinin diğer bulguları bulunmayıp tansiyon yüksekliği 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Preeklampsi de ise tansiyon yüksekliğinin yanında proteinüri, karaciğer enzim yüksekliği, platelet sayısı düşüklüğü, serum kreatininde artış gibi ilave en az bir parametre olmalıdır. GDM'ye GHT'nin eşlik etmesi durumunda plasental hasar daha da artmakta, fetal hipoksi derinleşmekte, FGR, ablasyo plasenta ve stroke riskinde artış olmaktadır (21,32).

Preeklampsi riski GDM’de arttığı için ADA profilaktik olarak düşük doz aspirin (81 mg) kullanımını önermektedir.

2.1.7.6. Obstetrik Komplikasyonlar

Doğum eylemi esnasında fetal başın çıkmasından sonra omuzların pelvise takılması olarak tariflenen omuz distozisi, GDM’li gebelerde artmış kilo alımı ve fetal makrozomiye bağlı olarak bir risk oluşturmaktadır. Ancak önlenemeyen ve öngörülemez bir durum olan omuz distozisinin çoğunluğunda fetal ağırlık 4.000 gramın altındadır. Omuz distozisinin en sık komplikasyonları brakial pleksus zedelenmesi, klavikula ve humerus kırığı olup asfiksi de en önemli komplikasyonudur (2).

GDM’de artan fetal makrozomi ve prezentasyon anomalisi müdahaleli ve sezeryan doğum oranlarını artırmaktadır (31).

Tablo 6. GDM’nin Maternal ve Fetal Komplikasyonları

1. GDM’nin Antenatal Dönemde Maternal Komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">- Preterm doğum- Ölü doğum- Artmış maternal enfeksiyon riski- Maternal distres- Preeklampsi- Diyabetik komplikasyonlar (ketoasidoz, retinopati, nefropati)
2. GDM’nin Natal Dönem Maternal Komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">- Uzamış eylem- Omuz distozisi- Perine hasarı- Operatif doğum- Postpartum hemoraji
3. GDM’nin Postnatal ve Uzun Dönemde Maternal Komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">- Sepsis- Laktasyon bozukluğu- Metabolik Sendrom- Tip-2 DM gelişimi- KVH- Ateroskleroz

4. GDM'nin Fetal-Neonatal ve Uzun Dönem Çocuktaki Komplikasyonları

- Makrozomi
- Polihidramniyozis
- Konjenital Malformasyonlar
- Hipoglisemi
- RDS
- Polisitemi ve hiperviskozite
- Hipokalsemi, hiperbillirubinemi, hipomagnezemi
- Artmış DM, obezite ve metabolik sendrom gelişme riski

2.1.7.7. Yenidoğan Komplikasyonları

GDM'li gebelerin bebeklerinde hem neonatal morbidite hem de mortalite oranları artmıştır. Doğum sonrası plasental glikogenez olmadığı için neonatal hipoglisemiye yatkınlık artmaktadır. Fetal hipoksiye bağlı eritropoetin artışı nedeni ile fetal polisitemi görülür ve buna bağlı olarak da bilirubin seviyeleri artmaktadır. Ek olarak fetal makrozomi, preterm doğum, hipomagnezemi, hipertrofik kardiyomiyopati ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranı artmıştır. Çocukluk yaş döneminde ise obezite ve öğrenme güçlükleri GDM'li gebelerin çocuklarında sık görülmektedir.

Tip-2 DM'li gebelerde GDM'ye göre konjenital anomali oranı belirgin olarak artmıştır (2).

Tablo 7. Gebelikte Diyabet ile İlişkili Olumsuz Sonuçlar

MATERNAL	FETAL	NEONATAL
<ul style="list-style-type: none">- Spontan abortus- Preeklampsi- Polihidramniyozis- Diyabetik komplikasyonlarda ilerleme (retinopati, nefropati gibi)- Sık üriner enfeksiyon- Tekrarlayan hipoglisemi- DKA ve komplikasyonları	Fetal anomaliler <ul style="list-style-type: none">- Kardiyak (ana damar transpozisyonu, VSD, aort koarktasyonu, ASD)- Kaudal regresyon sendromu- MSS: Nöral tüp defektleri (anensefali, mikrosefali, hidrosefali)- Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">- Erken doğum riski/ komplikasyonları- Sezeryan doğum/ komplikasyonları- Doğum travması (doğum sırasında hipoksi, iskemi ve makrozomiye bağlı hasarlar)- Hipoketonemik hipoglisemi- RDS

<p>(hipovolemik şok, aspirasyon pnömonisi, beyin ödemi vb.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sonraki yıllarda obezite - Tip-2 DM 	<p>(duodenal atrezi, anorektal atrezi, hipoplastik sol kolon)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kas iskelet sistemi (düşük ayak, AMK) - Damak/dudak yarığı - Üriner sistem (çift üreter, polikistik böbrek, renal disgenezi, hidronefroz) - Makrozomi, - İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) - İntrauterin ex (IUEX) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperbilirubinemi - Polisitemi - Hipokalsemi/hipomagnezemi - Hipertrofik kardiyomiyopati - Emzirme ile ilgili sorunlar - Yeni doğan ölümü - Sonraki yıllarda obezite - Tip-2 diyabet
--	---	---

2.1.8. Tedavi ve Yönetim

GDM’de primer amaç maternal ve fetal komplikasyonları önlemek olup özellikle prekonsepsiyonel dönemde fazla kilo ve obezitenin bu komplikasyonları arttırdığı bilinmektedir. Bu yüzden gebelik öncesi mutlaka diyet ve egzersiz ile fazla kilolar azaltılarak obezite ortadan kaldırılmalıdır (43).

GDM’li gebelerin %70’inde diyet, yeterli fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleriyle serum glikoz düzeyleri normal seyretmekte, %30’unda ise ek medikal tedavi gerekmektedir.

2.1.8.1. Non-Farmakolojik Tedavi

GDM’nin ilk basamak tedavisi diyet ve yaşam tarzı değişikliğidir. Gebelerde VKİ’ne göre alınması gereken kilolar tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Tekil Gebelikte Toplam Kilo Alımı İçin Öneriler

Gebelik öncesi VKİ	Total kilo alımı (kg cinsinden ağırlık)
Düşük kilolu (<18,5 kg/ m ²)	12,5–18
Normal kilolu (18,5–24,9 kg/m ²)	11,5–16
Aşırı kilolu (25,0–29,9 kg/m ²)	7–11,5
Obez (≥30 kg/m ²)	5–9

Diyet düzenlemelerinde düşük glisemik indeksli öğünler tercih edilmeli ve mutlaka bir diyetisyen ile birlikte diyet düzenlenmelidir. GDM'li gebelerin günlük ortalama alması gereken kalori miktarları VKİ'ye göre 12 kkal/kg ile 40 kkal/kg arasında değişmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. VKİ'ye Göre Günlük Alınması Gereken Kalori Miktarı

VKİ <22	40 kkal/kg
VKİ 22-25	30 kkal/kg
VKİ 26-29	24 kkal/kg
VKİ >30	12-15 kkal/kg

GDM'de gebeyi ketoasidozdan korumak için günlük kalori 1800/kkal'den de az olmamalıdır. Uluslararası organizasyonlar tarafından beslenme hedefleri, vitamin ve mineral desteği tablo 10,11 ve 12'de gösterilmektedir.

Tablo 10. GDM İçin Uluslararası Organizasyonların Beslenme Hedefleri

Organizasyon	GDM İçin Genel Öneriler	Karbonhidrat Önerileri
ADA*	Yiyecek planı, diyet referans alımları rehberliğinde bir beslenme değerlendirmesine dayanmalıdır.	Tüm gebeler en az 175 g toplam kh ve 28 g lif tüketmelidir. GDM'li gebeler için, kh miktarı ve türü KŞ'i üzerindeki etkileri takip edilmelidir.
FIGO*	Kalori alımı gebelik öncesi VKİ ve istenen kilo artışına göre hesaplanmalıdır. Kalori alımı %30 azaltılabilir ancak	Kh alımı günde en az 175 g olmalıdır. Kh alımı toplam kalorinin %35-45'i ile sınırlandırılmalıdır. 3 küçük-

	1600-1800 kcal/gün altına düşürülmemelidir. Diyabetik nefropatili kadınlar için, protein 0,6-0,8 g/kg ideal vücut ağırlığına düşürülebilir.	orta büyüklükte öğün ve 2-4 atıştırma olarak dağıtılmalıdır.
Endokrin Derneği	GDM olan tüm gebelerde, gerekli besin gereksinimlerini eksiltmeden istenen glisemik kontrol sağlanmalıdır.	Kh alımı, toplam kalorisinin %35-45'i ile sınırlandırılmalıdır. 3 küçük-orta boy öğünde ve bir akşam atıştırması dâhil 2-4 ara öğünde olacak şekilde planlanmalıdır.
ACOG*	Günde 3 ana öğün ve 2-3 ara öğün yapılması ve sağlıklı ve kontrollü kilo alımı önerilir.	Postprandial hiperglisemi riskinin daha düşük olması ve IR'de azaltma faydalarından dolayı basit yerine kompleks kh önerilir.
NICE*	GDM'li tüm kadınların bir diyetisyene yönlendirilmesi önerilir.	Yüksek kh'lı olanların azaltılarak yerine düşük kh'lı yiyeceklerin tüketilmesi önerilir.
Diabetes Canada	GDM'li kadınlara sağlıklı diyet konusunda bilgilendirilme yapılması önerilir.	Günde en az 175 g kh'ın 3 orta büyüklükte öğün üzerine dağıtılması ve 2 veya daha fazla ara öğün (1 tanesi yatmadan önce olmalıdır) şeklinde tüketilmesi önerilir. Yüksek kh'lı olanların azaltılarak yerine düşük kh'lı olan yiyeceklerin tüketilmesi önerilir.
AAND*	Beslenme uzmanları tarafından bireysel beslenme reçetesini ve beslenme danışmanlığını içeren Tıbbi Beslenme Terapisi sağlanmalıdır.	Tüm gebeler en az 157 g kh ve 28 g lif tüketmelidir. Kh miktarı ve türü beslenme değerlendirmesi, tedavi hedefleri, KŞ'i yanıtı ve hasta ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir. 3 öğün ve

		2 veya daha fazla atıştırılabilir yapılarak kh alımı gün içine dağıtılmalıdır.
TEMĐ*	Tanıdan itibaren beslenme danışmanlığı verilmelidir. Gebelikteki kilo artışının gebelik öncesindeki VKİ'ne göre belirlenmesi ve uygun ağırlık artışı sağlayacak yeterli enerji alımının sağlanması önerilir.	Gebelerde zayıflama diyetleri ve düşük kh'lı diyetler önerilmez, ancak fazla kilolu veya obez GDM'li kadınlar için hafif-orta derecede enerji ve kh kısıtlaması uygun olabilir. Kh alımı gebelikte >175 g/gün olmalıdır. Sabah glikoza tolerans azalmış olduğundan kahvaltıda ≤45 g kh önerilir.

* AAND, American Academy of Nutrition and Dietetics ; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists ; ADA, American Diabetes Association ; FİGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics ; Kh, karbonhidrat; NICE, National Institute for Health and Care Excellence ; TEMĐ, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ; VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 11. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Vitamin Desteği

	A vitamini	B6 vitamini	C vitamini	D vitamini	E vitamini
WHO	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir. (Duruma özgü öneri)	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir. Beslenme yoluyla alımı önerilir.	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir.	D vitamini eksikliği olan gebelere günde 200 IU önerilir.	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir.
ACOG				Standart doğum öncesi vitamin dozunda rutin takviye yapılmasını önermektedir.	

RCOG	Gebelik sırasında önerilmemektedir.	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir.	Düşük dozda vitamin C ve E içeren multivitamin önermektedir.		Düşük dozda vitamin C ve E içeren multivitamin önermektedir.
IOM				600 IU D vitamini desteğini, eksiklik görülen gebelerde 4000 IU'ye kadar önermektedir.	
NICE	Gebelere teratojenik olabileceği için önerilmemektedir.				
Sağlık Bakanlığı	Herhangi bir öneri bulunmamaktadır.			Gebeliğin 12. haftasından ve doğum sonrası altı ay tek doz 1200 IU (dokuz damla) önermektedir.	

*WHO: World Health Organization, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG: Royal College of Obstetrics and Gynecology, IOM: Institute of Medicine, NICE: National Institute of Health and Clinical Excellence

Tablo 12. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Mineral Desteği

	Kalsiyum	İyot	Demir	Folik Asit	Çinko
WHO	Beslenmede yetersiz düzeyde kalsiyum alımına sahip popülasyonlarda 1.5-2 g oral kalsiyum önermektedir (Duruma özgü öneri)	Hane halkının %20'den azının iyotlu tuza eriştiği ülkelerde gebe ve emziren kadınlar için iyot takviyesi önermektedir.	30 mg ile 60 mg elementer demir desteği önermektedir.	0.4 mg folik asit desteği önermektedir	Sadece kesin araştırmalar sonucunda önermektedir.
FAO	Gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar diyetle 1200 mg /gün alınması önerilmektedir				
TEMĐ		Gebelik ve laktasyon dönemlerinde 250 µg/gün iyot alımını önermektedir.			
Sağlık Bakanlığı			Tüm gebelere 2.Trimesterden başlayarak altı ay ve doğum sonu üç ay olmak üzere toplam dokuz ay süre ile 40-60 mg elementer demir verilmesini önermektedir	Gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca 400 mcg/gün folik asit desteği önermektedir.	

2.1.8.1.1 Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

ACOG GDM'li gebeler için haftanın en az beş günü yemeklerden sonra 15 dakika yavaş ve bazal egzersiz yapmayı önermektedir (44). GDM'li gebelerde egzersiz ve düzenli fiziksel aktivitenin gebelikte hem kilo artışını azalttığı, hem de serum glikoz düzeyini normalize ettiği gösterilmiştir (45,46). Ancak gebelikte egzersizin kontraendike olduğu durumlara dikkat edilmelidir (Tablo 13).

Tablo 13. Gebelik ve Egzersiz

GEBELİKTE EGZERSİZİN KESİN KONTRAENDİKE OLDUĞU DURUMLAR	AEROBİK EGZERSİZ İÇİN RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR (her egzersizde doktor veya ebe eşlik etmeli)	EGZERSİZİN SONLANDIRILMASI GEREKEN DURUMLAR
Hemodinamik açıdan anlamlı kalp hastalığı	Ciddi anemi	Vajinal kanama
Restriktif akciğer hastalığı	Maternal kardiyak aritmi	Egzersiz öncesi dispne
Servikal yetersizlik / serklaj	Kronik bronşit	Baş dönmesi
Prematür riski olan çoğul gebelikler	Kötü kontrollü tip 1 DM	Baş ağrısı
Devam eden 2. veya 3. Trimester kanamaları	Aşırı morbid obez	Göğüs ağrısı
26. gestasyonel haftasından sonraki plasenta previa	Aşırı zayıf (VKİ <12)	Kas güçsüzlüğü
Mevcut hamilelikte prematür doğum	Aşırı sedanter yaşam tarzı hikâyesi	Baldır ağrısı / şişmesi (tromboflebit ekarte edilmeli)
Rüptüre membran	Var olan gebelikte IUGR	Preterm doğum
Gebeliğe bağlı hipertansiyon	Kötü kontrollü hipertansiyon /preeklampsi	Bebek hareketlerinde azalma
	Ortopedik kısıtlamalar	Amniotik sıvı sızıntısı
	Kötü kontrollü nöbet varlığı	
	Kötü kontrolü tiroid hastalığı	
	Ağır sigara içmek	

2.1.8.2. Medikal-Farmakolojik Tedavi

GDM'li gebelerin glikoz düzeylerini kendileri tarafından takip edilmesi öğretilmelidir. İdeal olması gereken serum glikoz eşik değerleri tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. GDM'de Hedeflenen Plazma Glikoz Eşik Değerleri

Plazma Glikoz	ACOG	ADA	NICE
Açlık (mg/dl)	<95	<105	<63-108
1. saat (mg/dl)	<130-140	<155	<140
2. saat (mg/dl)	<120	<130	-

Tablo 14'deki belirtilen bu sınır eşik değerlerin haftalık takibinde diyet ve egzersize rağmen 1/3'ten fazla artış olması durumunda medikal tedavi gerekmektedir. Fetal ve maternal morbidite açısından TKŞ değerleri daha anlamlıdır. Ultrasonografide (USG) 29 ve 30. gebelik haftalarında fetal AC'nin (abdominal çevre) 70 persentil üzerine çıkması da medikal tedaviye başlangıç için bir kriter olarak kabul edilmektedir (47,48).

GDM'de tercih edilen insülin çeşitleri etki başlangıcı, pik süresine ulaşma ve toplam etki süresi tablo 15'de özetlenmiştir. GDM'de insülin tedavisinin dozu günlük toplam insülin ihtiyacının 2/3'ü sabah kahvaltıdan önce ve bu dozunda 2/3'ü orta etkili geri kalan 1/3'ü ise regüler insülinde oluşmalıdır. Kalan 1/3 insülin dozunun ise akşam yemeğinden önce regüler ve gece yatmadan önce orta etkili NPH insülin ikiye eşit olarak bölünerek uygulanmalıdır (49).

Tablo 15.İnsülin Çeşitleri ve Nicelikleri

İnsülin	Başlama Süresi	Pik	Etki Süresi	Gebelik Kategorisi
Regüler U-100	30 dk	3 s	8 s	B
Regüler U-500	30 dk	3 s	24 saate kadar	B
Aspart	10-15 dk	40-50 dk	3-5 s	B
Lispro U-100 ve U-200	10-15 dk	30-90 dk	3-5 s	B
Glulisin	10-15 dk	55 dk	3-5 s	C

NPH	2-4 s	4-10 s	12-18 s	B
Detemir	1-2 s	-	24 s	B
Glarjin U-100	1-2 s	-	24 s	Veri yok (önceden C)
Glarjin U-300	>6 s	-	24 s	Veri yok (önceden C)
Degludec U100 ve U-200	1 s	-	42 s	C

* NPH: Nötral protamin Hagedorn.

İnsülin doz ayarlamasında gebelik haftası ve KŞ düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 16'da insülin dozunun gebelik haftasına göre değişimi ve tablo 17'de KŞ seviyesine göre dozları özetlenmiştir.

Tablo 16. İnsülin Dozunun Haftalara Göre Değişimi

Gebelik haftası	İnsülin dozu
<18	0,7 Ü/kg
18-26	0,8 Ü/kg
26-36	0,9 Ü/kg
36-40	1 Ü/kg

Tablo 17. TEMD Önerilerine Göre GDM'de İnsülin Tedavi Şeması

AKŞ (mg/dl)	1. saat KŞ (mg/dl)	İnsülin Tedavi Şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH*/Detemir)	0,1-0,15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/Detemir): Toplam dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam öğün öncesi	0,3-0,4

>120		Çoklu doz (bazal-bolus) insülin tedavisi: Sabah ve akşam orta etkili (NPH/Detemir) ve Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)	0,5
------	--	--	-----

*NPH: Nötral Protamin Hagedorn.

Metformin ve gliburid GDM tedavisinde insüline alternatif olarak kullanılabilen oral medikal ajanlardır. Her iki ajanın da FDA onayı bulunmamaktadır, ancak insülin tedavisine adapte olamayacak kişiler için tercih seçenekleri arasındadır. Gliburid insülin sekresyonunu arttırarak ve IR' ni azaltarak etki göstermekte olup, ilk etkisi dört saat sonra başlamakta ve 10 saate kadar etkili olabilmektedir. Başlangıç dozu 2,5 mg/gün olup glisemik kontrol sağlanana kadar 20 mg/gün doz artışı yapılabilir ve plasentayı geçmemektedir (50,51).

Metformin plasentadan geçen bir ajan olup glikoz emilimini, hepatik glikoneogenezi inibe etmekte ve periferik glikoz kullanımını arttırmaktadır. Bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkileri sık görülmektedir. Öncelikle 500 mg/gün dozla başlanıp, bir hafta sonra yeterli KŞ regülasyonu sağlayabilmek için 2500 miligram doza çıkılabilir. Maksimum günlük doz 3000 miligramdır .

HbA1c son üç aylık serum glikoz değerlerini yansıtan bir parametre olup gebeliğin altıncı haftasında % 6,5 altında olmalıdır. HbA1c seviyeleri bu değer ne kadar üstünde olursa konjenital anomali (konjenital kalp hastalığı, anensefali, renal anomaliler ve kaudal regresyon gibi) görülme sıklığı artmaktadır (2).

2.1.9. Gebelik Takibi ve Doğum Zamanlaması

Diyet ile regüle GDM'li gebelerin antenatal takibi rutin gebe takibi gibi yapılmaktadır. GDM'li gebe insülin kullanmıyorsa 32. gebelik haftasından itibaren iki haftada bir fetal gelişim için fetal biyometri yapılmalı, haftada iki kez NST ve haftalık biyofizik profiline bakılmalıdır. Ek vasküler rahatsızlık ve KŞ regülasyonunun düzgün olmaması durumunda 28. gebelik haftasından itibaren haftalık biyofizik profili ve NST takibi yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen IUFX fetuslerde genellikle pregestasyonel DM de mevcuttur. GHT ve FGR durumlarında

antenatal takibe Doppler USG de eklenmelidir. İnsülin tedavisine rağmen KŞ regülasyonu sağlanamıyorsa ve kötü obstetrik hikaye mevcut ise; 34.gebelik haftasından itibaren hospitalize edilmelidir.

KŞ regülasyonu normal olan GDM'li gebelerin doğum planlaması sağlıklı gebeler ile aynı olup, doğum 41. gebelik haftasına kadar bekletilmelidir. Medikal tedavi ile KŞ'i regülasyonu sağlanan GDM'li gebelerin doğumunun 39-40 gebelik haftasında yapılması önerilmektedir. Kötü obstetrik öykü, makrozomi, FGR, antenatal fetal sıkıntı durumu, eski sezeryanlı GDM'li gebelerin doğum planlaması gebeye özgü olmalıdır (52,53,54,55). GDM'de doğum zamanlamasını etkileyen faktörler Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. GDM'de Doğumun Zamanlamasını Etkileyen Faktörler

Faktörler	Doğum için Tercih Edilen Gebelik Haftası	
	<39 Gebelik Haftası	≥39 Gebelik Haftası
Geçmiş Obstetrik Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> •Geçmiş gebelik kaybı •Geçmiş term IUFX •Makrozomi •Sezaryen öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> •Kötü obstetrik geçmişin olmaması
Mevcut Obstetrik Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> •Fetal hareket kaybı •Makrozomi (şüpheli fetal ağırlık ≥4000 g) • IUGR • Riskli plasental gelişim 	<ul style="list-style-type: none"> •Optimal fetomaternal sağlık
Medikal Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> •Kontrolsüz DM •Retina komplikasyonları •Böbrek komplikasyonları •Riskli kardiyovasküler hastalıklar 	<ul style="list-style-type: none"> •İyi kontrol edilen, komplike olmayan DM
Psikolojik Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> •Hastanın erken LSCS talebi 	<ul style="list-style-type: none"> •Hastanın erken doğum istememesi
Sosyal Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> •Neonatoloji bakımının mevcudiyeti •AKT imkânının 	<ul style="list-style-type: none"> •Uzman neonatoloji bakımının eksikliği •AKT imkânının

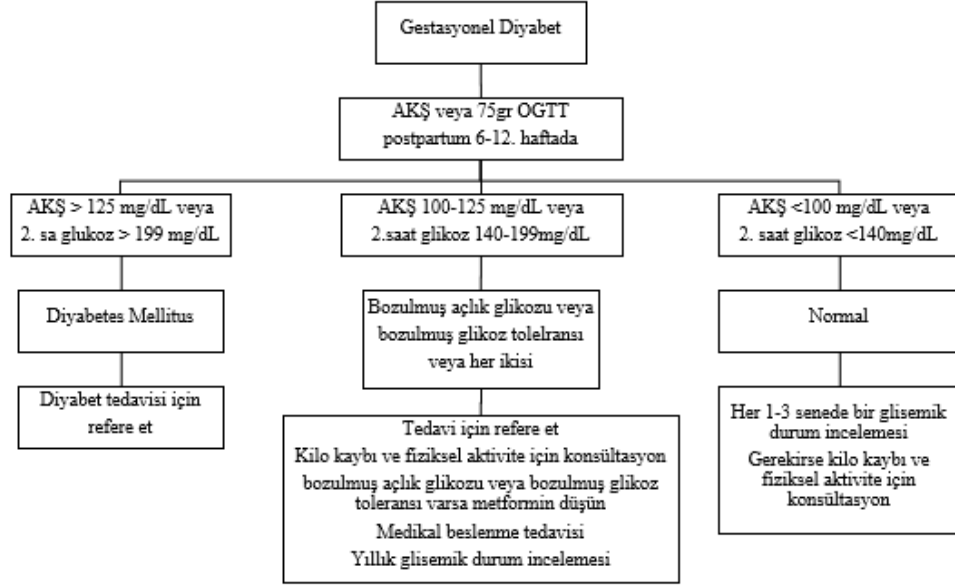
	mevcudiyeti •Sık takip için gelememe durumu •Hastanın obstetrik / tıbbi bakım için uzun mesafelere seyahat etmesi	olmaması •Sağlık tesisinin coğrafi yakınlığı •Obstetrik takip için rahat ve güvenli seyahat edebilme
--	---	--

* AKT, antenatal kortikosteroid tedavisi; DM, diabetes mellitus; IUÖ, intrauterin ölüm; IUGR, intrauterin gelişme geriliği; LSCS, alt segment sezaryen kesisi

2.1.10. Postpartum Takip ve Yaklaşım

GDM'li gebelerde postpartum 10 yılda tip-2 DM olma riski %15-70 oranında olup, bu oran normal popülasyona göre 10 kat daha fazladır. Doğum sonrası GDM'li gebe insülin veya oral antidiyabetik kullanıyorsa kesilmeli ve AKŞ ile TKŞ'ne bakılmalıdır. AKŞ 126 mg/dl ve TKŞ 200 mg/dl üzerinde ise kalıcı hiperglisemi gelişmiştir. Öncelikle diyet ve egzersize devam edilmeli, gerekirse oral antidiyabetik ajan ve/veya insülin başlanmalıdır (56). Bu değerlerin altında ise doğum sonrası altıncı haftada 75 g iki saatlik OGTT yapılmalıdır (57).

Postpartum altıncı haftada 75 g OGTT sonucu AKŞ < 100 mg/dl , 2. saat TKŞ < 140 mg/dl altında olması normal, AKŞ 100-125 mg/dl veya 2. saat KŞ'i 140-199 mg/dl arasında olması bozulmuş glikoz toleransını, AKŞ 126 mg/dl veya üstünde veya 2. saat KŞ'i 200 mg/dl veya üstünde olması ise kalıcı DM tanısını koydurmaktadır (57,58). Bozulmuş glikoz toleransında altı ay ile bir sene içinde 75 g OGTT testi yenilenmelidir. GDM'li gebelerin postpartum dönemdeki takibi şekil 7'de özetlenmiştir.



Şekil 7. GDM Hastalarının Postpartum Takibi

3.ALARIN

3.1. Tanım

Alarin, galanin ailesinden olup yakın zamanda keşfedilen 25 amino asit uzunluğunda, biyoaktif bir peptiddir (59). Galanin ailesi, periferik ve santral sinir sistemlerinde (SSS) geniş bir dağılıma sahip pleiotropik bir nöropeptit grubudur.

Alarin ilk olarak 2006 yılında Santic ve çalışma arkadaşları tarafından insan nöroblastik tümörlerinin gangliyositlerinde keşfedilmiştir (59). N-terminal ucundaki alanin ve C-terminal ucundaki serin aminoasitlerinden dolayı 'alarin' olarak adlandırılmıştır. Şu anda SSS'de ve çevresel dokularda yüksek oranda bulunmaktadır (59,60,61). SSS'de beslenme davranışı, enerji ve glikoz homeostazisi, vücut sıcaklığı ve üreme hormonu salgılanmasında düzenleyici role sahiptir (61,62). Ayrıca, cilt ve göz kan damarları etrafında vazoaaktif, inflamasyon giderici, ödem önleyici ve antimikrobiyal etkileri bulunmaktadır (60,63,64). Alarinin ayrıca obezite, metabolik sendrom, tip-2 DM, diyabetik retinopati, HT, kardiyak fibroz, PKOS ve depresyon gibi çeşitli hastalık durumlarında rol oynadığı da belirtilmektedir (64,65).

İlk olarak nöroblastomun gangliyositlerinde izole edildikten sonra alarinin periferde, özellikle fare ve insan deri dokusunun kan damarlarının yakınında bulunduğu belirlenmiştir (59,60). Daha sonra merkezi ve periferik sinir sisteminde, timusta, gözlerde, gastrointestinal sistemde ve çeşitli endokrin organlarda da dağıldığı gözlenmiştir (60,66,67,68). Hipotalamustaki farklı çekirdeklerde c-fos geninin alarinle uyarılan ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bunlara paraventriküler çekirdek (PVN), dorsomedial çekirdek (DMN) ve arkuat çekirdek, ventromedial çekirdek ve lateral hipotalamus da dahildir (61,66,67). Alarin aktivitesinin ayrıca locus coeruleus ve orta ve arka beyinlerin locus subcoeruleus'unda, ayrıca trigeminal komplekste, ventral koklear çekirdekte, fasiyal çekirdekte ve beyindeki pleksus koroidlerinin epitel tabakasında lokalize olduğu belirlenmiştir (61,67,69). Galanine benzer şekilde, alarinin GALP'den önemli ölçüde daha geniş bir SSS ekspresyon örüntüsüne sahip olduğu, DMN, PVN ve hipotalamusun farklı lateral çekirdeklerini içerdiği keşfedilmiştir (67). Schrödl ve arkadaşları ayrıca alarinin insanlar, fareler ve sıçanlar dahil olmak üzere çeşitli türlerin gözlerinde yaygın olarak dağıldığını bulmuşlardır. Alarin-LI, iris, retina ve koroidin kan damarları ve retina ve koroidin nöronlarında, konjonktivanın, korneanın ve siliyer cismin oküler epitel hücrelerinde tespit edilmiştir (70). Ayrıca

immünohistokimyasal çalışmalarda çeşitli tipte insan bağırsak epitel hücrelerinde, özellikle enteroendokrin hücrelerde ve Paneth hücrelerinde alarin aktivitesini gözlemlenmiştir (71). Son zamanlarda, alarin mRNA'sının hipotalamus, hipofiz bezi ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenindeki adrenal bezde ifade edildiği bulunmuştur (68).

3.2.İnsülin Rezistansı,Tip-2 DM ve Alarin

Tip-2 DM'de alarinin IR'nin ortaya çıkmasında potansiyel olarak patolojik bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Alarinin tüm vücut insülin duyarlılık indeksi ile negatif bir korelasyonu olduğu, HOMA-IR ile ise pozitif bir korelasyonu olduğu belirtilmiştir (72). Ayrıca serum alarin seviyeleri IR grubunda, IR olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (73,74). Bununla uyumlu olarak, IR'li kişilerde alarin seviyeleri IR'i olmayan kişilere kıyasla daha yüksektir (74). Sağlıklı bireylerde oral glikoz infüzyonu dolaşımdaki alarin seviyelerinde artışa neden olurken, akut hiperinsülinemi serum alarin seviyelerini geçici olarak azaltmaktadır ve alarinin IR'nin ilerlemesinde potansiyel bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (72). Diğer çalışmalar dolaşımdaki alarin seviyeleri ile TNF- α arasında önemli bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (72,75). Kronik inflamasyonun IR gelişimini desteklediği yönündeki önceden var olan düşünceye dayanarak, alarinin IR oluşumunu artıran bir sitokin olduğu varsayılmaktadır (76,77). Ancak, alarinin IR'deki rolünü belirlemek için alarin ve IR arasındaki ilişkiye dair daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, çok sayıda çalışmada tip-2 DM hastalarında kontrol gruplarına kıyasla belirgin şekilde artmış plazma alarin seviyeleri bulunmuştur. Zhou ve arkadaşları alarin seviyelerinin yeni teşhis konmuş tip-2 DM hastalarında kontrol gruplarına kıyasla yüksek olduğunu gözlemlemiştir (78). Hu ve arkadaşları da sürekli olarak dolaşımdaki alarin konsantrasyonunun hem bozulmuş glikoz toleransı hem de tip-2 DM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma prospektif bir tıpta uzmanlık tez çalışması olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı (21 Mart 2024) alındıktan sonra, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılmıştır. Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapılan çalışma sürecinde araştırmacılar arasında bir çıkar çatışması yaşanmamıştır.

Prospektif gözlemsel bir araştırma olan çalışmamız 1 Nisan 2024 - 1 Eylül 2024 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmamıza GDM tanısı olan (n=64) ve sağlıklı (n=64) toplam 128 gebe dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil tutulma kriterleri;

- 18- 35 yaş arası gebeler,
- OGTT (75 ve 100 g) testi ile GDM tanısı konulan gebeler,
- VKİ 18 kg/m² ile 40 kg/m² arası olan ,
- Çalışma için onam veren gebeler,
- Hastane otomasyon sisteminde eksik veri olmaması.

Çalışmada hariç tutulma kriterleri;

- <18 ve >35 yaş gebelikler,
- Çoğul gebelik durumu,
- Eşlik eden ek kronik hastalık (Pregestasyonel DM, Adrenal hastalıklar ve androjen salgılayan neoplazm, Cushing Sendromu, KAH, tiroid fonksiyon bozukluğu, tromboemboli öyküsü),
- Tip-1 ve Tip-2 DM,
- IUEX,
- Fetal anomali,
- Çalışma için onam vermeyen hastalar.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara çalışma ile ilgili önce ayrıntılı bilgi verilmiş, ardından bilgilendirilmiş onam formu okutularak ıslak imza ile onamları alınmıştır. Katılımcılara tek veya iki basamaklı OGTT seçeneği sunulmuş olup, katılımcıların karar verdikleri OGTT yapılmıştır.

Tek basamaklı OGTT’de en az sekiz saatlik açlık sonrası 250 mL su ile 75 g glikoz içirildikten sonra AKŞ, 1. saat ve 2. saat serum glikoz değerlerine bakılmıştır. AKŞ 92 mg/dL, 1. saat TKŞ 180 mg/dL ve 2. saat 153 mg/dL eşik değerlerinden en az birinin aşılması halinde GDM tanısı konulmuştur.

İki basamaklı OGTT için ise önce gebeye aç olması gerekmeksizin 50 g glikoz ihtiva eden su içirildikten sonra 1. saatte TKŞ ölçülmüştür. 1. saatte ölçülen TKŞ ≥ 140 mg/dL üzerinde ise en az sekiz saatlik açlık sonrası 100 g glikoz ile OGTT yapılmıştır.

OGTT 100 g için AKŞ ≥ 95 mg/dL, 1. saat TKŞ ≥ 180 mg/dL, 2. saat TKŞ ≥ 155 mg/dL, 3. saat TKŞ ≥ 140 mg/dL ölçülen değerlerden en az iki tanesinin yüksek çıkması durumunda GDM tanısı konulmuştur.

Çalışmada obsterik değerlendirme için USG (Hitachi, HI-VISION Avius, Japan) cihazı kullanıldı ve tek bir klinisyen tarafından (Dr. Ecem Pakkan) değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan tanı ve ilk başvuru anında biyokimya tüpüne 2 ml kan alınarak 4000 devirde 10 dk santrifüj edilip -80 derecede saklanmıştır. Toplanan ve -80 derecede saklanan kanlar biyokimya laboratuvarında ELİSA Kit ile 0.05-10 ng/mL standard curve range ile 0.022 ng/ml alınarak çalışıldı. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan başvuru anındaki yaş, VKİ, gebelikte alınan kilo, gebelik sayısı, parite sayısı, küretaj sayısı, ektopik gebelik sayısı, başvurudaki gebelik haftası, doğum haftası, prezentasyon, doğum şekli, doğum kilosunu, bebek cinsiyeti, APGAR 1. ve 5. dakika skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranları, ikili tarama sonuçları, üçlü tarama sonuçları, organ taraması sonuçları, AKŞ, 50 g OGTT 1.saat sonuçları, 75 g OGTT (açlık,1.saat,2.saat) sonuçları, 100 g OGTT (açlık,1.saat,2.saat,3.saat) sonuçları, GDM tedavisi (diyet,insülin) alıp almadığı, başvurudaki fetal biyometrilere ve amnion sıvı indeksi (AFI), gebelik komplikasyonları, Hb, Htc, WBC, platelet, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, pan-immun inflamatuvar indeks, TSH, FT4, FT3, ALT, AST, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, CRP, TİT-glikoz, TİT-protein, TİT-lökosit, HbA1c, Aların gibi laboratuvar sonuçları veri tabanına kaydedildi.

Glikoz, OGTT, BUN, kreatinin, AST, ALT, Na, K, Cl spektrofotometrik yöntemle Beckman coulter ticari kitleri kullanılarak Beckman coulter AU5800 (Beckman coulter Inc. CA, USA) otoanalizöründe analiz edildi.

Olgulardan ilk başvuru esnasında alınmış olan kan sayımı ve CRP gibi kan parametrelerinin değerlendirilmesi Coulter LH – 750 cihazı (Beckman Coulteri Brea; CA, USA) ile yapıldı.

Tiroid testleri kemilüminesans yöntemle Beckman Coulter DxI800 (Beckman Coulter Inc. CA, USA) cihazında çalışıldı.

HbA1c seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler ve yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanılarak belirlenmiştir. (Tosoh HLC 723 G8; Tosoh Bioscience, Japan)

4.1. Serum Alarin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntem

Alarin testi için venöz kan örnekleri 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü tüplere (Vacusera, İzmir, Türkiye) alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 30 dk bekletildi ve ardından 4000 rpm'de 6°C de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışıncaya kadar -80°C buzdolabına kaldırıldı. Alarin ölçümü ETİMAX 3000 cihazında (DiaSorin, İtalya) SEA885Hu Enzyme-linked immunosorbent assay kit (Wuhan USCN Business Co., Ltd.) kullanılarak ölçüldü.

4.2. Serum Alarin Ölçümü

Bu testin ölçümünde yarışmalı enzim immunoassay tekniği kullanılmıştır. Bu kit, bir Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) kitidir. Testin ölçümü yapılan kitte sağlanan plaka, Human Alarin'e özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan Alarin eklendi ve kuyucuklar üzerinde kaplanmış antikorlara bağlandı. Ardından biyotinlenmiş Human Alarin antikoruna eklendi ve numunedeki Alarin'e bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş Alarin antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat çözeltisi eklendi ve Human Alarin miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği izlendi. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve absorbans 450 nm dalga boyunda ELISA yöntemiyle Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ETİ-MAX 3000 cihazında (DiaSorin S.P.A., İtalya) ölçüldü. Numunelerdeki Human Alarin konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik dansitesinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Human Alarin düzeyi ölçümünde, BT LAB Human Alarin ELISA kiti (Katalog No: E4655Hu) kullanıldı.

Kitin ölçüm aralığı 0.05-10 ng/mL, analitik duyarlılığı 0.022 ng/ml idi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli Human Alarin içeren 3 numunede çalışma içi CV (Coefficient of variation) $< 8\%$, çalışmalar arası CV $< 10\%$ idi.

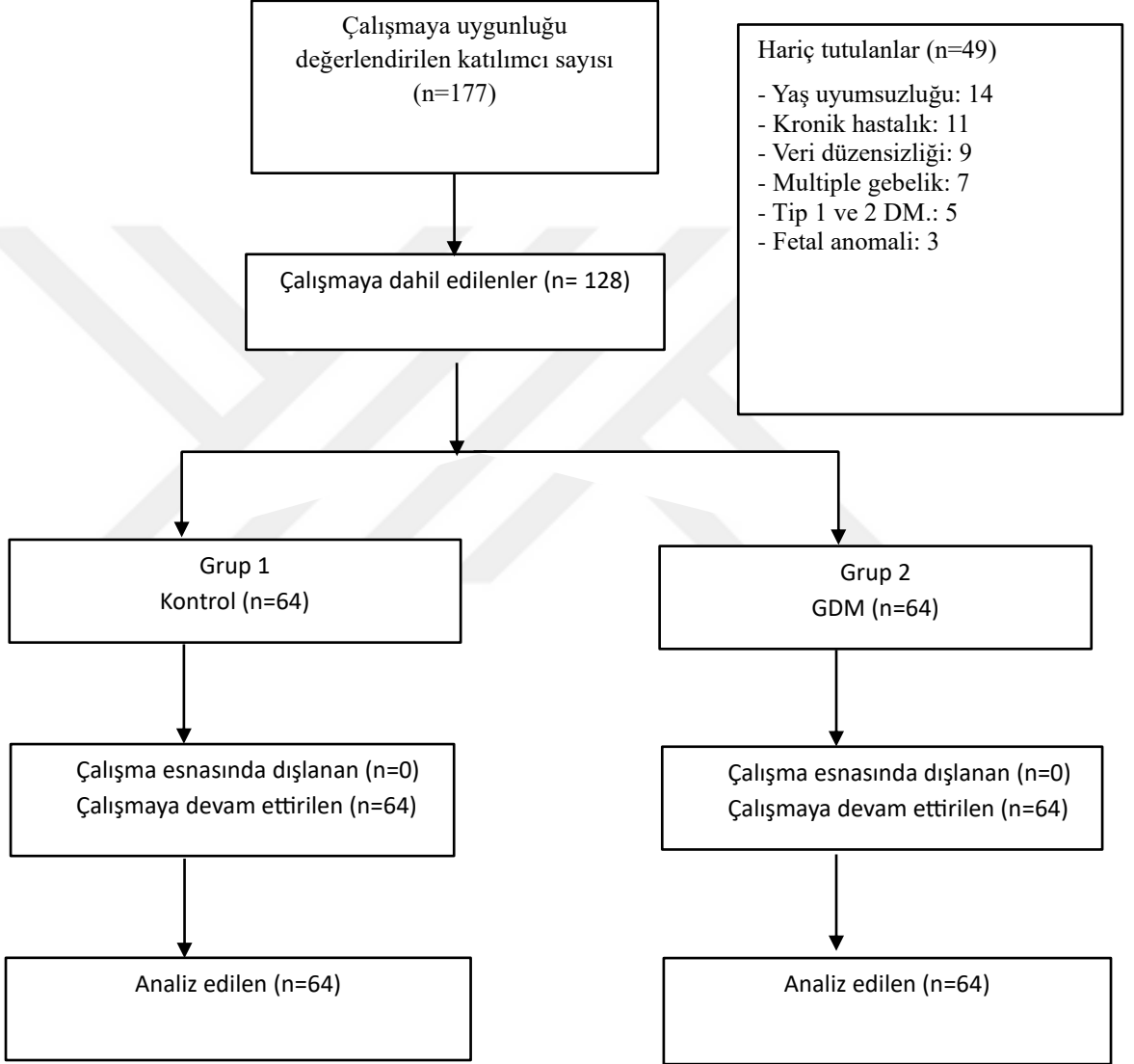
4.3. İstatistiksel Yöntem

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G Power programı kullanıldı. Kontrol ve çalışma grubu arasında primer sonuç olan serum alarin seviyesi farkı 10% , anlamlılık düzeyi 5% , güç de 80% planlanarak her bir grup için minimum 64 katılımcının çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. İki grup arasındaki 10% 'luk fark pilot çalışmamızdan ve klinik tecrübemiz ile belirlenmiştir.

Veriler SPSS 25.0 istatistik yazılımı kullanılarak analiz edildi. Ölçüm verilerine varyans homojenliği ve normallik testleri uygulandı. Veriler normal dağılıma uyuyorsa, istatistiksel olarak ortalama \pm standart sapma (Ortalama \pm SD) kullanılarak tanımlandı. Normallik ve varyans homojenliği kriterlerini karşılayan veriler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar için iki bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Veriler normallik ve varyans homojenliği kriterlerini karşılamıyorsa, istatistiksel tanımlama için medyan (25. yüzdeler, 75. yüzdeler) [M (P25, P75)] kullanıldı. Grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan testler kullanıldı; iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri oranlarla temsil edildi ve gruplar arasındaki karşılaştırma için Ki-kare testi veya Fisher'in kesin olasılık yöntemi kullanıldı. Serum alarin bağımsız değişkenin cut-off değeri ROC eğrisi analizi ile hesaplandı. Testlerimizde $p < 0,05$ durumunda istatistiksel anlamlılık var olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

01 Nisan 2024 ve 01 Eylül 2024 tarihleri arasında GDM'li (n=64) ve aynı gebelik haftasına sahip herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı sağlıklı (n=64) toplam 128 katılımcı çalışmaya dahil edildi.



Şekil 8. Çalışmamızın Akış Şeması

Tablo 19’da katılımcıların sosyodemografik yapısı ve obstetrik özellikleri sunulmuştur. Gruplar arasında yaş ($29,60 \pm 3,34$ vs $30,44 \pm 4,54$; p: 0,143), küretaj [0 (0-0) vs 0 (0-1); p:0,149], ektopik gebelik sayısı [0 (0-0) vs 0 (0-0); p:0,159], başvuru esnasındaki gebelik haftası ($31,4 \pm 3,5$ vs $30,2 \pm 5,4$; p:0,630), doğum haftası ($38,3 \pm 1,6$ vs $37,6 \pm 1,5$; p:0,105), prezentasyon [baş: 59 (% 92,1) vs 58 (%90,6) makat: 5 (%7,9) vs 4 (%6,3), transvers: 0 (%0) vs 2 (%3,1); p:0,380], bebek cinsiyet [kız: 26 (40,6 %) vs 29 (% 49,3) vs, erkek 38 (59,4 %) vs 35 (%54,7); p:0,691], 1. Dakika APGAR ($8,7 \pm 1,7$ vs $8,5 \pm 1,9$; p:0,158) ve 5. Dakika APGAR ($9,9 \pm 1,2$ vs $9,6 \pm 1,1$; p:0,153) skorları, ikili tarama testi [44(68,8) vs 43(67,2), 2 (3,1) vs 6 (9,4), 18 (28,1) vs 15 (23,4); p:0,305], üçlü tarama testi [16 (25.0) vs 22 (34,4) , : 1 (1,6) vs 2 (3,1) , : 47 (73,4) vs 40 (62,5); p=0,396] ve fetal anatomik tarama [51 (79,7) vs 50 (78,1),: 2 (3,1) vs 1 (1,6), 11 (17,2) vs 13 (20,3); p:0,772] açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış iken, VKİ ($28,63 \pm 5,41$ vs $34,61 \pm 80,26$; p:0,025), gebelikte alınan kilo ($7,54 \pm 2,17$ vs $12,69 \pm 3,58$; p: < 0,001), gebelik sayısı [1 (1-2) vs 2,5 (1- 4); p:0,001], doğum sayısı [0 (0-1) vs 1 (0-2) ; p:0,013], doğum tipi [NSVD:24 (%37,5) vs 0,9 (% 14,1), C/S: 40 (% 62,5) vs 55 (%85,9); p:0,029], doğum kilosu ($3160,16 \pm 517,51$ vs $3513,10 \pm 706,87$; p:0,020) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul [11 (%17,1) vs 26 (%40,6); p:0,038] açısından değerlendirildiğinde istatistiksel bir fark bulunmuştur.

Tablo 19. Katılımcıların Sosyodemografik Yapısı ve Obstetrik Özellikleri

	KONTROL (n=64)	GDM (n=64)	P
Yaş (yıl)	29,60 ± 3,34	30,44 ± 4,54	0,143
VKİ (kg/m²)	28,63 ± 5,41	34,61 ± 8,26	0,025 *
Gebelikte alınan kilo (kg)	7,54 ± 2,17	12,69 ± 3,58	< 0,001 *
Gebelik sayısı	1 (1-2)	2,5 (1- 4)	0,001 *
Parite sayısı	0 (0-1)	1 (0-2)	0,013 *
Küretaj sayısı	0 (0-0)	0 (0-1)	0,149
Ektopik gebelik sayısı	0 (0-0)	0 (0-0)	0,159
Başvurudaki gebelik haftası	31,4 ± 3,5	30,2 ± 5,4	0,630
Doğum haftası	38,3 ± 1,6	37,6 ± 1,5	0,105

Prezentasyon	Baş	59 (% 92,1)	58 (%90,6)	0,380
	Makat	5 (%7,9)	4 (%6,3)	
	Transvers	0	2 (%3,1)	
Doğum şekli (n, %)	NSVD	24 (%37,5)	0,9 (% 14,1)	0,029*
	Sezaryen	40 (% 62,5)	55 (%85,9)	
Doğum kilosu (g)		3160,16 ± 517,51	3513,10 ± 706,87	0,020*
Bebek cinsiyet (n,%)	Kız	26 (%40,6)	29 (% 49,3)	0,691
	Erkek	38 (%59,4)	35 (%54,7)	
APGAR Skoru	1.dk	8,7 ± 1,7	8,5 ± 1,9	0,158
	5.dk	9,9 ±1,2	9,6 ± 1,1	0,153
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Kabul (n, %)		11 (%17,1)	26 (%40,6)	0,038*
İkili tarama (n,%)	Normal	44(%68,8)	43(%67,2)	0,305
	Yüksek	2 (%3,1)	6 (%9,4)	
	Yaptırmamış	18 (%28,1)	15 (%23,4)	
Üçlü tarama (n,%)	Normal	16 (%25,0)	22 (%34,4)	0,396
	Yüksek	1 (%1,6)	2 (%3,1)	
	Yaptırmamış	47 (%73,4)	40 (%62,5)	
Organ tarama (n,%)	Normal	51 (%79,7)	50 (%78,1)	0,772
	Yüksek	2 (%3,1)	1 (%1,6)	
	Yaptırmamış	11 (%17,2)	13 (%20,3)	

Katılımcıların glikoz tolerans test sonuçları Tablo 20’de verilmiştir. Gruplar arasında serum AKŞ (79,89 ± 13,79 vs 98,40 ±27,16; p:0,001) ve 50 g challenge test (113,32±2512 vs 171,29±30,56; p:<0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı idi. GDM’li grubun 75 g OGTT (AKŞ: 95,20 ± 3,12 2. saat KŞ: 183,20 ±12,69 ve 100 g

OGTT (AKŞ: 102,57±17,49, 1.saat KŞ: 186,85±19,21 2.saat KŞ: 156,70±17,21 3. saat KŞ: 134,91±17,36) sonuçları da özetlenmiştir.

Tablo 20’de olguların obstetrik USG ile değerlendirilen fetal biyometri sonuçları gösterilmiştir. Gruplar arasında BPD (29,6 ±4,3 vs 32,4 ± 4,4; p:<0,001), AC (29,5±3,6 vs 34,5 ±4,1; p:<0,001), FL (29,3±4,3 vs 32,3 ±4,4; p: <0,001), amnion sıvı indeksi [normal: 60 (93,7) vs 46 (71,9) oligohidroamniyos: - vs 2 (3,1), polihidroamniyos: 4 (6,3) vs 16 (25,0); p:0,002] ve TFA (1603,52 ±849,03 vs 2278,30 ±976,10; p: <0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

GDM’li grupta izlenen gebelik komplikasyonları tablo 20’de özetlenmiştir. Çalışma süresince GDM’li gebelerin dokuzunda (%14,1) gestasyonel hipertansif hastalıklar, 13’de (%20,3) preterm doğum, üçünde (%4,6) FGR, 6’da (%9,3) plesenta previa ve beşinde (%7,8) gebelik kolestazi izlenmiştir.

Tablo 20. Katılımcıların OGTT, Fetal Biyometri ve Obstetrik Komplikasyon Sonuçları

	KONTROL (n=64)	GDM (n=64)	p
AKŞ	79,89 ± 13,79	98,40 ± 27,16	0,001 *
50 g challenge	113,32 ±	171,29 ±	<0,001
1.saat kan şekeri	2512	30,56	*
75 g OGTT AKŞ	-	95,20 ± 3,12	-
75 g OGTT 2. saat kan şekeri	-	183,20 ± 12,69	-
100 g OGTT AKŞ	-	102,57 ± 17,49	-
100 g OGTT 1. saat kan şekeri	-	186,85 ± 19,21	
100 g OGTT 2. saat kan şekeri	-	156,70 ± 17,21	-

100 g OGTT 3.saat kan şekeri		-	134,91 ± 17,36	-	
GDM Tedavisi	Diyet	-	46 (%71,9)	-	
	İnsülin	-	18 (%28,1)	-	
Gebelik Haftası Başvuru	BPD (hafta)	29,6 ± 4,3	32,4 ± 4,4	<0,001 *	
	AC (hafta)	29,5 ± 3,6	34,5 ± 4,1	<0,001 *	
	FL (hafta)	29,3 ± 4,3	32,3 ± 4,4	<0,001 *	
	AFI	Normal	60 (93,7)	46 (71,9)	0,002*
		Oligohidroamniozis	-	2 (3,1)	
		Polihidroamniozis	4 (6,3)	16 (25,0)	
TFA (g)	1603,52 ± 849,03	2278,30 ± 976,10	<0,001 *		
Gebelik Komplikasyonları	Preeklampsi veya HT		9 (%14,1)		
	Preterm doğum		13 (%20,3)		
	Polihidroamniozis		18 (%28,1)		
	FGR				
	Plasenta previa	6 (%9,3)	3 (%4,6)		
	Gebelik kolestazi	5 (%7,8)			

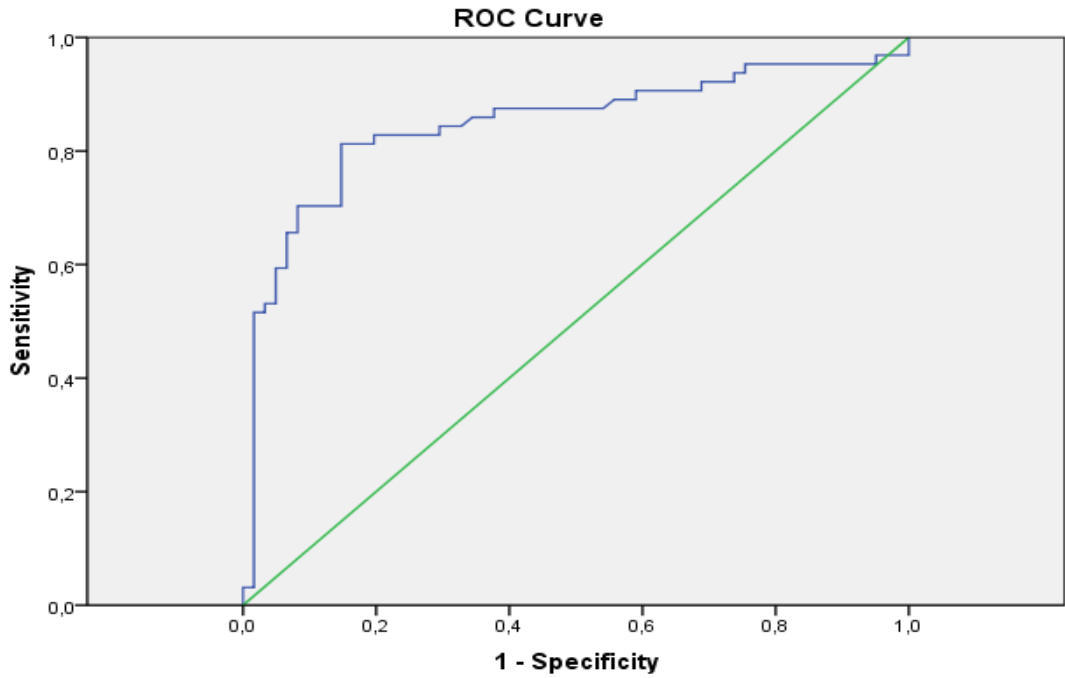
Katılımcıların laboratuvar sonuçları tablo 21’de sunulmuştur. Gruplar arasında serum Hb (11,17±1,32 vs 11,40±1,26; p:0,325), Htc (33,05±5,20 vs 34,43±3,35; p:0,077), WBC (11,71±4,83 vs 10,83±3,22; p:0,241), platelet (253,00±63,98 vs 251,02±78,58; p:0,876), nötrofil (8,08±1,86 vs 8,28±3,33; p:0,672), lenfosit (2,01±0,55 vs 2,10±0,57; p:0,388), NLR (4,21±1,27 vs 4,03±1,55; p:0,466), PLR (133,45±44,80 vs 123,54±39,69; p:0,188), pan-immün inflamatuvar indeks (713,48±162,80 vs 820,60±181,37; p:0,202), TSH (1,87±0,54 vs 12,02±0,61;

p:0,508), fT4 (0,66±0,11 vs 0,64±0,09; p:0,513), fT3 (3,27±0,37 vs 3,37±0,30; p:0,177), ALT (14,42±7,66 vs 13,27±6,56; p:0,361), AST (16,98±7,24 vs 15,89±5,08; p:0,368), BUN (7,58±2,25 vs 8,34±2,63; p:0,080) ve kreatinin (0,61±0,07 vs 0,65±0,08; p:0,137), Na (136,80±3,05 vs 136,35±3,92; p:0,431), K (3,81±0,28 vs 3,95±0,18; p:0,154), Cl (100,82±18,87 vs 102,93±22,20; p:0,448), idrarda protein (0,05±0,01 vs 0,03±0,01; p:0,651) ve idrarda lökosit (7,86±2,35 vs 7,64±2,48; p:0,924) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamışken, serum hs-CRP (4,15±1,31 vs 6,62±1,90; p:<0,001), idrarda glikoz (0,02±0,01 vs 0,14±0,04; p:0,001), serum HbA1c (5,06±0,35 vs 6,18±0,73; p:<0,001) ve aların seviyeleri (2,54 ± 0,63 vs 4,62 ± 0,93; p=<0,001) açısından anlamlı bir fark saptanmıştır.

Tablo 21. Katılımcıların Laboratuvar Sonuçları

	KONTROL (n=64)	GDM (n=64)	P
Hb (g/dL)	11,17 ± 1,32	11,40 ± 1,26	0,325
Htc (%)	33,05 ± 5,20	34,43 ± 3,35	0,077
WBC (10³/mm³)	10,83 ± 3,22	11,71 ± 4,83	0,241
Platelet (10³/mm³)	251,02 ± 78,58	253,00 ± 63,98	0,876
Nötrofil (10³/mm³)	8,08 ± 1,86	8,28 ± 3,33	0,672
Lenfosit (10³/mm³)	2,01 ± 0,55	2,10 ± 0,57	0,388
NLR	4,03 ± 1,55	4,21 ± 1,27	0,466
PLR	123,54 ± 39,69	133,45 ± 44,80	0,188
Pan-immun inflamatuvar indeks	713,48 ± 162,80	820,60 ± 181,37	0,202
TSH	1,87 ± 0,54	2,02 ± 0,61	0,508
fT4	0,66 ± 0,11	0,64 ± 0,09	0,513
fT3	3,27 ± 0,37	3,37 ± 0,30	0,177
ALT (U/L)	14,42 ± 7,66	13,27 ± 6,56	0,361
AST (U/L)	16,98 ± 7,24	15,89 ± 5,08	0,368

Üre (mg/dL)	7,58 ± 2,25	8,34 ± 2,63	0,080
Kreatinin (mg/dL)	0,61 ± 0,07	0,65 ± 0,08	0,137
Sodyum	136,80 ± 3,05	136,35 ± 3,92	0,431
Potasyum	3,81 ± 0,28	3,95 ± 0,18	0,154
Klor	100,82 ± 18,87	102,93 ± 22,20	0,448
Hs-CRP (mg/L)	4,15 ± 1,31	6,62 ± 1,90	<0,001*
TİT-glikoz (mmol/L)	0,02 ± 0,01	0,14 ± 0,04	0,001*
TİT-protein (g/L)	0,05 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,651
TİT-lökosit (P/HPF)	7,86 ± 2,35	7,64 ± 2,48	0,924
HbA1c (%)	5,06 ± 0,35	6,18 ± 0,73	<0,001*
Alarin	2,54 ± 0,63	4,62 ± 0,93	<0,001*



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 9. Serum Alarin'in ROC Eğrisi

ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC: 0,848) serum alarin için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: <0,001) ve cut off değeri $\geq 2,44$ [%95 CI (Güven Aralığı) 0,774-0,921, duyarlılık %84,4, özgüllük %81,4]. Serum alarin pozitif öngörü değeri %84,3, negatif öngörü değeri ise %78,7 idi (Tablo 22).

Tablo 22.Alarinin Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değeri

	AUC	p	Alt sınıır	Üst sınıır	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Alarin	0,848	<0,001	0,774	0,921	%84,4	%81,4	%84,3	%78,7

AUC: Area under curve, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

6.TARTIŞMA

GDM'li gebelerde serum alarin seviyelerini araştırarak yeni bir biomarker olarak klinik pratikte kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeye çalıştığımız bu prospektif tez çalışmasında, GDM'si olmayan sağlıklı (Grup 1, n=64) ve GDM'li (Grup 2, n=64) toplam 128 gebenin sosyodemografik, klinik, obstetrik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırılmış ve sonuç olarak yaş, küretaj, ektopik gebelik sayısı, başvuru esnasındaki gebelik haftası, doğum haftası, prezentasyon, bebek cinsiyet, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, ikili tarama testi, üçlü tarama testi ve fetal anatomik tarama açısından anlamlı bir fark yok iken, VKİ, gebelikte alınan kilo, gebelik sayısı, doğum sayısı, doğum tipi, doğum kilosu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, BPD, AC, FL, amniyon sıvı indeksi ve TFA, serum hs-CRP, idrarda glikoz, serum HbA1c ve alarin seviyeleri (2,54+0,63 vs 4,62+0,93) açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. ROC analizi sonucu cut off değeri $\geq 2,44$ olarak tespit edildi. [(AUC: 0,848), %95 CI (Güven Aralığı) 0,774-0,921, duyarlılık %84,4, özgüllük %81,4]. Serum alarinin pozitif öngörü değeri %84,3 ve negatif öngörü değeri ise %78,7 idi.

Gebelikte ilk kez ortaya çıkan GDM, gebeliğin en önemli metabolik komplikasyonu olup olası risk faktörleri arasında önceki gebelikte GDM öyküsü, birinci derece akrabalarda tip-2 DM olması, genetik eğilim, artmış VKİ ve obezite, etnisite ve IR artışı sayılabilir. GDM hem maternal hem de fetal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

GDM'de maternal hipoglisemi ve hiperglisemi ile diyabette ketoasidoz akut maternal komplikasyonlar iken, tip-2 DM, artmış enfeksiyon riski, preeklampsi, diyabetik retinopati ve nefropati, aterosklerozis, metabolik sendrom, sepsis, KVH ise kronik maternal komplikasyonlar arasındadır. Ayrıca GDM doğum eyleminin uzamasına, omuz distozisine, perine hasarı ve artmış operatif doğum ile postpartum hemoraji riskine neden olmaktadır.

Fetal komplikasyonlar ise makrozomi, konjenital komplikasyonlar, polisitemi ve hiperviskozite, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperbilirubinemidir. Bundan dolayı GDM'li gebelerin antenatal bakımları profesyonel sağlık ekibi tarafından yapılmalıdır. GDM'li gebelerin etkin diyet ve egzersiz ile birlikte gerekirse insülin tedavisi eklenerek KŞ regülasyonu sağlamak suretiyle bu olumsuz maternal ve fetal komplikasyonlar azaltılabilir ve önlenir.

GDM'li gebelerde maternal yaş önemli bir etken olup; yapılan çalışmalar ileri anne yaşının GDM ve GHT riskini arttırdığını göstermektedir (79).

Bu tez çalışmasında ise maternal anne yaşı için GDM'li grupla fark olmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşması olmamıştır.

İleri maternal yaşa benzer şekilde obezite de gebeliğin antenatal döneminde GDM, GHT ve operatif doğum risklerini arttırmakta olup yapılan çalışmalar gebelik öncesi VKİ ve gebelikte alınan fazla kiloların da GDM riskini arttırdığını göstermiştir (80). Bundan dolayı gebelik planlayan tüm kadınların gebe kalmadan önce fazla kilolarından kurtulması ve fazla kilo ile gebe kalan kadınların ise gebelikleri süresince kontrollü kilo almaları gerekmektedir (81).

Yaptığımız bu tez çalışmasında kontrol grubundaki gebelerin VKİ $28,63 \pm 5,41$ ve gebelik süresince aldıkları kilo $7,54 \pm 2,17$ iken; çalışma grubundaki GDM'li gebelerde ise bu oranlar sırasıyla VKİ için $34,61 \pm 8,26$, gebelikte alınan kilo için ise $12,69 \pm 3,58$ idi.

Her iki grup arasında hem VKİ için hem de gebelikte alınan kilolar için istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve bu sonuçlarımız literatürün çoğunluğundaki çalışmalar ile uyumlu idi.

Gebeliğin başında gebe kalır kalmaz istenen tam kan sayımındaki Hb değeri anemi tespiti açısından çok önemlidir. Gebelikte antenatal dönemde sık karşılaşılan bir hematolojik problem olan anemi preterm eylem ve doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, FGR, peri ve postpartum kanama riskinde artış ve enfeksiyona yatkınlık gibi bir takım olumsuz perinatal sonuçlara da neden olabilmektedir (82). Serum kan Hb düzeyleri fazla olan gebelerde ise artmış oksidatif stres riski, IR artışı ve pankreas beta hücre disfonksiyonuna bağlı azalmış insülin sekresyonu görülmektedir (83).

Koreli gebelerde yapılan bir çalışmada 10 yıl boyunca Hb düzeylerine bakılmış ve antenal Hb seviyelerinin 13 g/dl 'nin üzerinde olmasının GDM riskini ve GDM gelişenlerde insülin kullanım oranını arttırdığı bulunmuştur (84). Çalışmamızda her iki grup arasında Hb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak GDM'li gebelerin Hb seviyeleri daha yüksek idi ($11,17 \pm 1,32$ vs $11,40 \pm 1,26$).

Lökosit seviyeleri açısından değerlendirdiğimizde literatürdeki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Lökosit seviyelerinin tip-2 DM ve GDM'de komplikasyonları öngörmeye kullanılabileceğini bildiren çalışmaların yanında (85,86,87) herhangi bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da (88) mevcuttur.

Lökosit ve IL-6 düzeyleri bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir göstergesi olup IL-6 ve lökosit artışının IR'ni arttırdığı gösterilmiştir (86). Gebeliğin başlarında normal olan lökosit seviyeleri gebeliğin ilerleyen haftası ile birlikte özellikle disglisemi ile birlikte artmaktadır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada GDM'li gebelerde kontrol grubuna göre WBC seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer sonuçlar Türkiye'de de 12 bin gebenin dahil edildiği bir çalışmada da bulunmuştur (87). Yapılan başka bir çalışma WBC'nin GDM için kullanılan tarama testleri ile pozitif yönde korele olduğunu göstermiştir (89). Erken gebelik haftasındaki yüksek WBC'nin de GDM gelişimi için önemli bir predüktör olduğu gösterilmiştir (88).

Biz çalışmamızda ise WBC 'nin ($10,83\pm 3,22$ vs $11,71\pm 4,83$), nötrofilin ($8,08\pm 1,86$ vs $8,28\pm 3,33$), lenfositin ($2,01\pm 0,55$ vs $2,10\pm 0,57$), NLR'nin ($4,03\pm 1,55$ vs $4,21\pm 1,27$), PLR'in ($123,54\pm 39,69$ vs $133,45\pm 44,80$), pan-inflamatuar indeksin ($713,48\pm 162,80$ vs $820,60\pm 181,37$) GDM'li gebelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan yüksekliğini bulduk. Bu sonuçlar Gorar ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlar ile uyumlu idi (90).

GDM'li gebelerde kronik inflamasyon endotelial hasara neden olabilmekte ve buna bağlı olarak da platelet aktivasyonu gelişmektedir (91). Platelet değerlerinin GDM ile bağlantısı olabileceğini düşünen araştırmacılar GDM'li gebeler ile GDM'si olmayan kontrol grubu gebeler arasında platelet sayıları açısından karşılaştırma yapmışlar ve bazı araştırmalar platelet değerlerini GDM'li grupta anlamlı olarak yüksek bulurken (90,92,93) bazı çalışmalar ise herhangi bir artış bulmamıştır (94,95). Biz çalışmamızda platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

HbA1c, glikozun hemoglobindeki beta zincirinin N-terminal ucundaki valine non-enzimatik bağlanmasıyla oluşmakta olup eritrosit ömrü 120 gün olduğu için son üç aylık ortalama serum glikoz düzeylerini yansıması açısından fikir verebilmekte ve klinik pratikte de çoğu klinisyen tarafından kullanılmaktadır (96).

Yüksek HbA1c seviyeleri ile artmış sezeryan riski, preeklampsi ve GHT, preterm doğum, umbilikal kord C peptid seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (94). Literatürde mevcut olan çalışmaların neredeyse tamamında HbA1c seviyeleri GDM'li gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (97,98). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak GDM'li

gebelerde serum HbA1c ($5,06\pm 0,35$ vs $6,18\pm 0,73$) seviyelerini belirgin şekilde yüksek bulduk.

Gebelikte tüm sistemlerde olduğu gibi tiroid’de de bir takım farklılıklar olmaktadır. Tiroid bezi %40 oranında büyümekte ve T4 ile T3 sekresyonu artmaktadır. Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları sık görülmekte olup bu durum preterm doğum, abortus ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur. Normal bir fetal gelişim ve gebeliğin sağlıklı devam etmesi için tiroid fonksiyonları normal sınırlar içerisinde olmalıdır (99,100). Literatürde GDM’li gebelerin tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda GDM’li gebelerde artmış tiroid fonksiyon testlerini bildiren çalışmalar olduğu gibi (100,101) herhangi bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (102).

Biz çalışmamızda TSH ($1,87\pm 0,54$ vs $12,02\pm 0,61$), fT4 ($0,66\pm 0,11$ vs $0,64\pm 0,09$) ve fT3 ($3,27\pm 0,37$ vs $3,37\pm 0,30$) açısından GDM ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

İnsan vücudundaki iskelet kaslarının bir molekülü olan kreatinin kas kütlesi ile doğru orantılıdır. Tip-2 DM’de anlamlı bir artış gösteren kreatinin (103), GDM’de de arttığı bildirildiği gibi herhangi bir değişiklik olmadığını iddia eden çalışma da mevcuttur (104). Biz ise çalışmamızda GDM’li grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir kreatinin artışı ($0,61\pm 0,07$ vs $0,65\pm 0,08$) bulduk.

Literatürdeki çalışmalar GDM’li gebelerde serum elektrolitlerinin (Na, K, Cl ve Ca) seviyelerinin değişmediğini belirtmektedir (105,106). Biz de benzer şekilde çalışmamızda serum elektrolit değerlerinin GDM’li gebelerde değişmediğini gözlemledik.

Serum elektrolitlerine benzer şekilde karaciğer fonksiyonunu gösteren ALT ve AST’nin de literatürde GDM’li gebelerde herhangi bir artışı veya azalması bulunmamıştır (107). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum ALT ($14,42\pm 7,66$ vs $13,27\pm 6,56$) ve AST ($16,98\pm 7,24$ vs $15,89\pm 5,08$) değerlerinin GDM’li gebelerde değişmediğini gözlemledik.

Tip-2 DM’nin inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Karaciğerde sentezlenen bir protein olan CRP’nin düzenlenmesi TNF-a ve IL-6 tarafından yapılmaktadır. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan CRP, inflamasyonun subklinik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (108).

GDM’nin temel nedeni olan IR ile CRP arasında doğrudan bir ilişki bulunmakta olup inflamasyon ve doku hasarından sonra akut faz yanıtı olarak CRP

artmaktadır. Metabolik strese bir yanıt olarak akut veya kronik inflamatuvar bir hadisede CRP düzeyi değişebilmektedir. Artmış CRP seviyeleri KVH, HT, Tip-2 DM'nin yanında gebelerde preeklampsi ve GHT, FGR, abortus, preterm doğum ve koryoamniotik de erken belirteci olabilir. İnflamatuvar markerların insülin antagonisti gibi davranarak IR artışına katkıda bulunarak DM gelişiminde rol oynamaktadır (109). Artmış CRP seviyeleri pankreas β hücrelerinde salınma ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilmekte ve DM gelişimine katkıda bulunmaktadır (110).

Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda GDM'li gebelerde serum CRP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını bildirmekte olup (111,112) nadir çalışmalar bu ilişkinin olmadığından bahsetmektedir (113,114). Biz ise çalışmamızda literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ile uyumlu olarak GDM'li gebelerde serum CRP düzeylerini ($4,15 \pm 1,31$ vs $6,62 \pm 1,90$) anlamlı olarak yüksek bulduk.

Yapılan bir çalışmada European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) konsensüsüne göre 92 infertil kadın kötü over rezervi ($n=40$) ve normal over rezervi ($n=52$) olarak ikiye ayrılmış ve serum aların düzeyleri karşılaştırıldığında; kötü over rezervli grupta serum aların düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca kötü over rezervli grupta VKİ ve serum LH ile serum aların düzeyleri arasında negatif bir korelasyon da bulunmuştur (115).

PKOS'lu kadınlarda serum aların düzeylerini araştıran bir çalışmada 80 PKOS'lu infertil ve 71 sağlıklı kadın kontrol grubu karşılaştırılmış ve PKOS'lu kadınlarda serum aların düzeyi yüksek olarak bulunmuş olup; bu grupta LH ve antimüllerian hormon (AMH) seviyeleri ile serum aların konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde ise yüksek serum aların düzeyine sahip infertil kadınlarda PKOS riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($OR=1,77$, %95 $CI=0,095-0,332$) (116).

Tip-2 DM'li hastaların serum aların düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 94 tip-2 DM hastası ile 60 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve serum aların seviyeleri tip-2 DM'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ($3,1 \pm 0,7$ vs $15,6 \pm 2,6$) düşük bulunmuştur. Tip-2 DM'li hastalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon mevcudiyeti açısından iki subgruba ayrıldığında; kontrol grubuna göre mikrovasküler subgrupta anlamlı şekilde serum aların seviyeleri düşük iken [mikrovasküler vs kontrol ($2,8 \pm 0,4$ vs $15,6 \pm 2,6$) ve makrovasküler vs kontrol

(3,6±0,4 vs 15,6±2,6)], iki subgrup karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (117).

Yeni tanı konulmuş metabolik sendrom hastaları (n=237) ile yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı bireylerin (n=192) serum aların düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; OGTT, koşu bandı egzersizi, lipid infüzyonları ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp testleri katılımcılara uygulanmıştır. Serum aların seviyeleri, metabolik sendrom hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (0.46 ± 0.22 µg/L vs. 0.41 ± 0.14 µg/L). Tüm katılımcıların serum aların seviyeleri bel çevresi, kan basıncı, AKŞ, TG, HbA1c, HOMA-IR, glikoz ve TNF-α ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, serum aların seviyelerinin metabolik sendrom ve IR ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Koşu bandında 45 dakika egzersiz sonrası serum aların seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak sağlıklı bireylerde, glikoz yüklemesi, akut hiperglisemi ve lipid infüzyonları serum aların seviyelerini artırmış, akut hiperinsülinemi ise serum aların seviyelerini geçici olarak azaltmıştır (118).

GDM'nin SSS reseptör aktivasyonu ile insülin sensitivitesini arttırdığı bilinmektedir. Alarının insülin sensitivitesi üzerine etkisinin ratlarda araştırıldığı bir çalışmada, tip-2 DM'li ratların beyin ventriküllerine aların enjekte edilmesi ratların VKİ'ni anlamlı olarak arttırdığı, 2-deoksiglikoz alımını, serum adiponektin seviyelerini, vezikal ilişkili membran proteini ve GLUT-4 proteini arttırırken AKŞ ve serum retinol bağlanma proteinlerini azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak aların insülin salınımını ve glikoz uptakeini, GLUT-4 seviyelerini arttırarak ve GLUT-4'ün intrasellüler alandan da plazma membranına taşınmasını arttırarak kolaylaştırmaktadır. Bu çalışma bize serum aların seviyeleri arttıkça IR'nin azaldığını göstermiştir (119).

Ayrıca SSS'ne intratekal yolla aların uygulamasının tip-2 DM'de adipositlerde glikoz alımı ve insülin hassasiyeti için farklı olabileceğini göstermektedir.

GDM'li gebelerde aların insülin hassasiyetini arttırmakla serum glikoz düzeylerini düşürmektedir.

7.SONUÇ

GDM'nin klinik olarak tanınması çok önemlidir; çünkü beslenme değişikliği, yaşam tarzı modifikasyonu ve gerekli durumlarda insülin tedavisi ile doğum öncesi perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir. Hasta eğitimi ve bilgilendirme, GDM yönetiminin temel taşıdır.

Bu alışma GDM'li bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin gestasyonel diyabetin gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada serum aların seviyeleri GDM'li gebelerde yüksek bulunmuş ve GDM tanısında bir biomarker olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Bulgularımızın doğruluğu daha fazla katılımcı içeren prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.



KAYNAKÇA

1. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26;19(11):3342.
2. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):763-793.
3. O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964 May-Jun;13:278-85.
4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;103(3):341-63.
5. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):460-8.
6. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64.
7. Saravanan P; Diabetes in Pregnancy Working Group; Maternal Medicine Clinical Study Group; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):793-800.
8. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. 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 Feb;31(2):340-6.
9. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, Hofman A, Mackenbach JP, Raat H. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta Diabetol.* 2015 Jun;52(3):445-52.
10. Zhu, Yeyi & Zhang, Cuilin. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports.* 16. 10.1007/s11892-015-0699-x.
11. Puder - Perinatoloji Uzmanları Derneği Gebelik ve Diyabet Kılavuzu. Bayram M. *Ve ark.* 2019;1-8.
12. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol.* 1999;17(2):119-25.
13. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes. Practical information for family doctors. *Can Fam Physician.* 2005 May;51(5):688-95.
14. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes.* 2003 Dec;52(12):2951-8.

15. Landon, Mark B., Patrick M. Catalano, and Steven G. Gabbe. "Diabetes mellitus complicating pregnancy. " *Gabbe's Obstetrics Essentials: Normal & Problem Pregnancies E-Book* 300 (2018).
16. Fukami T, Sun X, Li T, Desai M, Ross MG. Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states. *Reprod Sci.* 2012 Apr;19(4):423-30.
17. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, Ziska T, Schellong K, Rodekamp E, Melchior K, Dudenhausen JW. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol.* 2009 Oct 15;587(Pt 20):4963-76.
18. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002 Nov;8(11):1288-95.
19. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Jun;12(2):118-31.
20. Boucharad L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes.* 2012 May;61(5):1272-80.
21. Standards of Care in Diabetes - Management of Diabetes in Pregnancy: Standarts of Care in Diabetes. 2023
22. Sithinamsuwan K, Mahachoklertwattana P, Wankanit S, Chanprasertyothin S, Pongratanakul S, Khlairit P, Poomthavorn P. Serum Kisspeptin and Its Relation to Metabolic Parameters and Glucose Metabolism in Prepubertal and Pubertal Obese Children. *Int J Endocrinol.* 2020 Nov 10;2020:8826401.
23. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):562-8.
24. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S183-S192.
25. Yogeve, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, Metzger, Lowe, Dyer, Dooley, Trimble, McCance, Hadden, Persson, Rogers; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;202(3):255.e1-7.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.

27. Chen, Liwei & Mayo, Rachel & Chatry, Adaire & Hu, Gang. (2016). Gestational Diabetes Mellitus: Its Epidemiology and Implication beyond Pregnancy. *Current Epidemiology Reports*. 3. 10.1007/s40471-016-0063-y.
28. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82.
29. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1151-5.
30. Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15320.
31. Müngen E., Diyabetik Gebe Takibi. *İstanbul Perinatoloji Dergisi* .2011;19(1):1821
32. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2017
33. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov;8(11):639-49.
34. Mihmanlı V., Mihmanlı M., Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi* . 2015 (Ek sayı): 17-22.
35. Scott J., Disaia P., Hammond C., Spellacy N., *Diabetes Mellitus and Pregnancy*. Danforth Obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia. 1997; 343-350.
36. Öztürk F .Y., Altuntaş Y. Gestasyonel diabetes mellitus Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülten. 2015,49(1):1-10.
37. İnci M., İnci M., Davarcı M., Gebelikte Görülen Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Tedavisi.*Türk Urol Sem*. 2011; 2: 124-6.
38. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving HH. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2002 Jan;45(1):36-41.
39. Görgülü Ü, Çiftçi S, Polat Ü. Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. *SABD*. 2022;12(3):560-5.
40. İnan, S. (2014). Diabetik Retinopati ve Etiyopatogenezi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 15(2), 207-217
41. ALİYEVA, Gülmira & SUCU, Mete. (2020). Erken ve geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliğinin perinatal sonuçları. *Cukurova Medical Journal*. 45. 1758-1767. 10.17826/cumj.839861.
42. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006 Dec;7(4):257-63.

43. Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR, Dodd JM. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial. *BJOG*. 2018 Nov;125(12):1558-1566.
44. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;2006(3):CD004225.
45. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):576-582.
46. Sanabria-Martínez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, Álvarez-Bueno C, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG*. 2015 Aug;122(9):1167-74.
47. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S200-5.
48. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, Barone BB, Golden SH, Gary TL, Neale DM, Bass EB. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008 Mar;(162):1-96.
49. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 5;11(11):CD012037.
50. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Jan;15(1):51-5.
51. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, Jacquier JF, Bourcigaux N, Simon E, Rod A, Héron I, Castera V, Sentilhes L, Bretelle F, Rolland C, Morin M, Deruelle P, De Carne C, Maillot F, Beucher G, Verspyck E, Desbriere R, Laboureau S, Mitanchez D, Bouyer J; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1773-1780.
52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1106. doi: 10.2337/dc23-er05. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Sep 01;46(9):1715.

53. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol.* 1996 Jul;13(5):293-6.
54. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S232-S243.
55. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-9.
56. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 21;17(24):9573.
57. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA.* 1996 Nov 13;276(18):1480-6.
58. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018.* *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S137-S143.
59. Santic R, Fenninger K, Graf K, Schneider R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, Kogner P, Ratschek M, Jones N, Sperl W, Kofler B. Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J Mol Neurosci.* 2006;29(2):145-52.
60. Santic R, Schmidhuber SM, Lang R, Rauch I, Voglas E, Eberhard N, Bauer JW, Brain SD, Kofler B. Alarin is a vasoactive peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jun 12;104(24):10217-22.
61. Van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, Eberhard N, Kofler B, Fraley GS. Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptides.* 2010 Aug;44(4):333-40.
62. Boughton CK, Patterson M, Bewick GA, Tadross JA, Gardiner JV, Beale KE, Chaudery F, Hunter G, Busbridge M, Leavy EM, Ghatei MA, Bloom SR, Murphy KG. Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats. *Br J Pharmacol.* 2010 Oct;161(3):601-13.
63. Gül FC, Kobat SG, Çelik F, Aydin S, Akkoç RF. Plasma and aqueous levels of alarin and adipsin in patients with and without diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022 Apr 18;22(1):176.
64. Wada A, Wong PF, Hojo H, Hasegawa M, Ichinose A, Llanes R, Kubo Y, Senba M, Ichinose Y. Alarin but not its alternative-splicing form, GALP (Galanin-like peptide) has antimicrobial activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 May 3;434(2):223-7.
65. Zhuang F, Li M, Gao X, Wang Y, Wang D, Ma X, Ma T, Gu S. The antidepressant-like effect of alarin is related to TrkB-mTOR signaling and synaptic plasticity. *Behav Brain Res.* 2016 Oct 15;313:158-171.

66. Fraley GS, Leathley E, Lundy N, Chheng E, King I, Kofler B. Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice. *Neuropeptides*. 2012 Apr;46(2):99-104.
67. Eberhard N, Mayer C, Santic R, Navio RP, Wagner A, Bauer HC, Sperk G, Boehm U, Kofler B. Distribution of alarin immunoreactivity in the mouse brain. *J Mol Neurosci*. 2012 Jan;46(1):18-32.
68. Tyczewska M, Milecka P, Szyszka M, Celichowski P, Jopek K, Komarowska H, Malendowicz LK, Ruciński M. Expression profile of Galp, alarin and their receptors in rat adrenal gland. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jun;28(6):737-746. doi: 10.17219/acem/95039. PMID: 30843677.
69. Eberhard N, Weis S, Reitsamer H, Kofler B. Expression of alarin in ependymoma and choroid plexus tumors. *J Neurooncol*. 2013 Sep;114(2):165-71.
70. Schrödl F, Trost A, Strohmaier C, Bogner B, Runge C, Kaser-Eichberger A, Eberhard N, Santic R, Kofler B, Reitsamer HA. Distribution of the regulatory peptide alarin in the eye of various species. *Exp Eye Res*. 2013 Jan;106:74-81.
71. Jabari S, Schrödl F, Kaser-Eichberger A, Kofler B, Brehmer A. Alarin in different human intestinal epithelial cell types. *Histochem Cell Biol*. 2019 Jun;151(6):513-520.
72. Fang X, Zhang T, Yang M, Li L, Zhang C, Hu W, Fan X, Liu H, Zhu Z, Liu D, Zheng H, Gu HF, Liu R, Yang G. High Circulating Alarin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(5):2041-2051.
73. Li MQ, Li JY, Xie L. [Level of circulating Alarin in obese children and its association with insulin resistance]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019 Oct;21(10):983-986. Chinese.
74. Calan, Mehmet & Bicer, Merve & Alan, Murat & Alarslan, Pinar & Guler, Asli & Kocabas, Gokcenunal & Imamoglu, Cetin & Akşit, Murat & Bozkaya, Giray & Acara, Ahmet cagdas & Baloglu, Ali & Aslanipour, Behnaz. (2018). Alarin: A Novel Circulating Peptide Hormone Linked to Luteinizing Hormone and Hiperandrogenismin Polycystic Ovary Syndrome. *Current Opinion in Gynecology and Obstetrics*. 1. 72-81. 10.18314/cogo.v1i1.1284.
75. Hu W, Fan X, Zhou B, Li L, Tian B, Fang X, Xu X, Liu H, Yang G, Liu Y. Circulating alarin concentrations are high in patients with type 2 diabetes and increased by glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment: An Consort-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28):e16428.
76. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):85-97.
77. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003 Mar;52(3):812-7.
78. Zhou X, Luo M, Zhou S, Cheng Z, Chen Z, Yu X. Plasma Alarin Level and Its Influencing Factors in Obese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Jan 27;14:379-385.

79. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019 Mar 29;32(3):219-226.
80. Shapiro GD, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, Fraser WD, Fisher M, Bouchard MF, Monnier P, Morisset AS, Ettinger AS, Dodds L. Associations between maternal triclosan concentrations in early pregnancy and gestational diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, gestational weight gain and fetal markers of metabolic function. *Environ Res.* 2018 Feb;161:554-561.
81. Najafi F, Hasani J, Izadi N, Hashemi-Nazari SS, Namvar Z, Shamsi H, Erfanpoor S. Risk of gestational diabetes mellitus by pre-pregnancy body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul-Aug;15(4):102181.
82. Annamraju H, Pavord S. Anaemia in pregnancy. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016 Oct;77(10):584-588.
83. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, Feng H, Li B, Li S, Yang H. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jun 26;18(1):263.
84. Kim HY, Kim J, Noh E, Ahn KH, Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Prepregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jan;171:108608.
85. Tardáguila-García A, García Álvarez Y, García-Morales E, Álvaro-Afonso FJ, Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL. Utility of Blood Parameters to Detect Complications during Long-Term Follow-Up in Patients with Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Clin Med.* 2020 Nov 22;9(11):3768.
86. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2000 Mar;49(3):517-20.
87. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 26;12:657-65.
88. Pattanathaiyanon P, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Comparison of gestational diabetes mellitus rates in women with increased and normal white blood cell counts in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Apr;40(4):976-82.
89. Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen Smirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thadhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):21-7.
90. Gorar S, Abanonu GB, Uysal A, Erol O, Unal A, Uyar S, Cekin AH. Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 May;43(5):848-854.
91. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, Reynolds RM, de la Houssaye BA, Heerwagen M, Donahoo WT, Daniels LJ, Chartier-Logan C, Janssen RC, Friedman JE, Barbour LA. Women With Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-Complex

- Carbohydrate/Low-Fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: A Pilot Study. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(1):39-42.
92. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;36(5):589-93.
 93. Celtik A, Akıncı B, Demir T, (2016). Mean Platelet Volume in Women with Gestational Diabetes. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol.20, no.2, 48-53.
 94. Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, Yang QF, Liang ZZ. Plateletcrit: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis*. 2015 Mar;16(3):118-24.
 95. Erdoğan S, Ozdemir O, Doğan HO, Sezer S, Atalay CR, Meriç F, Yılmaz FM, Koca Y. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. *Turk J Med Sci*. 2014;44(1):121-5.
 96. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):518-23.
 97. Balaji V, Madhuri BS, Ashalatha S, Sheela S, Suresh S, Seshiah V. A1C in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1865-7.
 98. Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Oct;98(1):104-7.
 99. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212.
 100. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014 Jul;20(7):703-14.
 101. Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4237-4243.
 102. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Apr;55(2):171-5.
 103. Harita N, Hayashi T, Sato KK, Nakamura Y, Yoneda T, Endo G, Kambe H. Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):424-6.
 104. Güngör ES, Danişman N, Mollamahmutoğlu L. Relationship between serum uric acid, creatinine, albumin and gestational diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(8):974-7.
 105. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, Albers D, Rice G, Roa J, Cortez J, Monckeberg M, Schepeler M, Osorio E, Illanes SE. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-control study. *J Perinat Med*. 2019 Feb 25;47(2):161-168.

106. Powe CE. Early Pregnancy Biochemical Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2017 Feb;17(2):12.
107. Khan R, Khan Z, Javed K, Ali K. Effect of gestational diabetes on blood sugar, liver and renal function tests. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012 Apr-Jun;24(2):95-8.
108. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):499-511.
109. Ahi Z, Kariman N, Asl S.Z, Shakeri N. Diagnostic volue of C-reactive protein in determining of Gestational diabetes mellitus (GDM) conditions *Biosci Biotech Res Asia* 2016;13(2)
110. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1084:89-117.
111. Mostafa MK, Ouf TF, Abd AL- Aziz AF, Hegazy HA. The Relation between Serum C- Reactive Protein Level and Gestational Diabetes. *Egypt J Hosp Med.* 2019 Apr 1;75(2):2149–53.
112. Zhao X, Liu J, Shen L, Wang A & Wang R. (2018). Correlation between inflammatory markers (hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18), glucose intolerance and gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(8):8310-8316.
113. Naser W, Adam I, Rayis DA, Ahmed MA, Hamdan HZ. Serum magnesium and high-sensitivity C-reactive protein as a predictor for gestational diabetes mellitus in Sudanese pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Aug 16;19(1):301.
114. Siddiqui S, Waghdhare S, Goel C, Panda M, Soneja H, Sundar J, Banerjee M, Jha S, Dubey S. Augmentation of IL-6 production contributes to development of gestational diabetes mellitus: An Indian study. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Mar-Apr;13(2):895-899.
115. Yildirim E, Gorkem U. The circulating alarin level was elevated in infertile women with poor ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Dec;37(12):1128-1131.
116. Gorkem U, Yildirim E. Alarin: A new predictive marker in infertile women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Apr;48(4):980-986.
117. Kilinc F, Demircan F, Gozel N, Onalan E, Karatas A, Pekkolay Z, Özdemir FA. ASSESSMENT OF SERUM ALARIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020 Apr-Jun;16(2):165-169.
118. Fang X, Zhang T, Yang M, Li L, Zhang C, Hu W, Fan X, Liu H, Zhu Z, Liu D, Zheng H, Gu HF, Liu R, Yang G. High Circulating Alarin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(5):2041-2051.
119. Guo L, Fang P, Yu M, Shi M, Bo P, Zhang Z. Central alarin ameliorated insulin resistance of adipocytes in type 2 diabetic rats. *J Endocrinol.* 2014 Dec;223(3):217-25.