



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM KLİNİĞİ**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU
GEBELERDE SERUM ISTHMİN-1 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ŞENTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EğİTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOğUM KLİNİğİ**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU
GEBELERDE SERUM İSTHMİN-1 DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep şENTüRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Muhcu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum, bilgi birikimi ve anlayışıyla en iyi şekilde yetişmemiz için çabalayan öncelikle klinik şefimiz Prof. Dr. Murat Muhcu'ya, aynı şekilde uzman olma yolunda klinik ve mesleki bilgi becerilerimin gelişmesine öncülük eden ve bana yol gösteren Prof. Dr. Erdal Kaya, Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL, Op. Dr. Didem SOYSAL, Op. Dr. Cem YALÇINKAYA'ya, tez sürecinde her aşamasında büyük yardımı olan, en zor zamanlarında bile beni geri çevirmeyip her türlü desteği veren ve yol gösteren sevgili tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim KALE'ye,

Asistanlık sürecimde her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, usta çırak ilişkisiyle yetişmemde pay sahibi olan gerek cerrahi, gerekse bilgi birikimleriyle destek olan tüm uzman abi ve ablalarım;

Bu yolculukta beraber çalıştığımız, sevinip beraber üzüldüğümüz, beraber koşturup beraber yorulduğumuz, türlü zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, arkadaştan öte olduğumuz sevgili eşkıdemlerime ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak uyum içinde çalıştığımız ve bu zorlu yolda çalışma şartlarımızı kolaylaştıran sevgili ebelerimiz, personel, sekreter ve hemşire arkadaşlarıma,

Tus sürecinden itibaren, bu sürecin en başından en sonuna kadar her zaman yanımda olan, her zaman beni destekleyen ve bu zorlu yolda bana hayatı kolaylaştıran sevgili eşim Yusuf ŞENTÜRK'e, bu süreçte beni hiç zorlamayan büyük bir anlayış gösteren en büyük mutluluk kaynağım canım oğlum Ömer Asaf'a, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her daim arkamı kollayan sevgili annem ve babam Nazmiye ve Haydar TEMEL'e, sevgili abim ve ablam Ömer ve Rumeysa TEMEL'e, her sıkıştığım da yardımına koşan sevgili annem ve babam Emine ve Sayim ŞENTÜRK'e ve kalan tüm aile ve arkadaşlarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep ŞENTÜRK

Mart 2023 İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM)	3
2.1.1.Tanım ve sınıflandırma.....	3
2.1.2.İnsidans ve epidemiyoloji.....	4
2.1.3.Risk Faktörleri.....	6
2.1.4.Tarama ve Tanı.....	7
2.1.5.Gebelikte Karbonhidrat ve Lipit Metabolizması.....	11
2.1.6.Patogenez.....	12
2.1.7.Komplikasyonlar.....	13
2.1.7.1.Obstetrik Komplikasyonlar.....	14
2.1.7.2.Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar.....	15
2.1.8.Tedavi.....	16
2.1.8.1.Prekonsepsiyonel (gebelik öncesi) Yaklaşım.....	16

2.1.8.2.Gebelik Döneminde Yaklaşım.....	18
2.1.8.2.1.Glisemik kontrol hedefleri.....	18
2.1.8.2.2. Beslenme ve vitamin/mineral desteği.....	19
2.1.8.2.3. Egzersiz.....	25
2.1.8.2.4. Medikal Tedavi.....	27
2.1.8.3. Doğum Sırasında ve Postpartum Dönemde Yaklaşım.....	31
2.1.9.Postnatal yönetim.....	33
2.2.ISTHMİN (ISM)	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman.....	39
3.2.Hastalar.....	39
3.3.Örnekleme.....	39
3.4.Laboratuvar.....	40
3.5. Görüntüleme ve Verilerin Kayıt Altına Alınması.....	40
3.6.Etik İzin.....	42
3.7. İstatistiksel Analiz.....	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇLAR	56
7.KAYNAKLAR	57
8.ÖZGEÇMİŞ	64
9.EKLER	66

KISALTMALAR

AAND: American Academy of Nutrition and Dietetics

ACHOIS: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık kan şekeri

AKT: Antenatal kortikosteroid tedavisi

AMK: Artrogripozis múltipleks konjenita

APG: Açlık plazma glikozu

ASD: Atrial septal defekt

D&C: Dilatasyon küretaj

DKA: Diyabetik ketoasidoz

FAO: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü

FDA: USA Food and Drug Administration

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GWAS: Genome-wide ssociation studies

GWG: Gestasyonel kilo alımı

HAPO: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IGF-1: İnsülin like growth faktör 1

IOM: Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü

ISM1: İsthmin 1

ISM2: İsthmin 2

IUGR: İntrauterin gelişim kısıtlılığı

IUMF: İn utero mort fetüs

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LGA: Gebelik haftasına göre büyük bebek

LSCS: Alt segment sezaryen kesisi

MPO: Myeloperoksidaz

MSS: Merkezi sinir sistemi

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

NGTP: normal glikoz toleransı

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NPH: Nötral protamin Hagedorn

OGCT: Oral glukose challenge test

OGTT: Oral Glikoz Yükleme Testi

PCOS: Polikistik over sendromu

PGDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

PPROM: Preterm prematür membran rüptürü

PRAMS: Gebelik Riski Değerlendirme İzleme Sistemi

RDS: respiratory distress sendrome

SAT: Subkutan yağ dokusu

SGA: Gebelik haftasına göre küçük bebek

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

T1DM: Tip 1 Diyabet

T2DM: Tip 2 Diyabet

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

VAT: Visseral yağ dokusu

VKİ: Vücut kitle indeksi

VSD: Ventriküler septal defekt

WHO: World Health Organization

YB: Yoğunbakım nitesi

YDYBÜ: Yeni doğan Yoğunbakım nitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye White sınıflaması

Tablo 2. GDM Risk Faktörleri

Tablo 3. Uluslararası klavuzlara göre GDM tanı kriterleri

Tablo 4. İki Basamaklı GDM tanı koyma yöntemi

Tablo 5. Tek Basamaklı GDM tanı koyma yöntemi

Tablo 6. Ulusal ve uluslararası organizasyonların GDM tarama grubu seçimi önerileri

Tablo 7. Gebelikte diyabet ile ilişkili olumsuz sonuçlar

Tablo 8. Tekil gebelikte toplam kilo alımı için öneriler

Tablo 9. VKİ'ye göre günlük alınması gereken kalori miktarı

Tablo 10. GDM için uluslararası organizasyonların beslenme hedefleri

Tablo11. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Vitamin Desteği

Tablo12. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Mineral Desteği

Tablo 13. İnsülin çeşitleri ve gebelik kategorileri

Tablo 14. TEMD önerilerine göre GDM'de insülin tedavi şeması

Tablo 15. GDM'de doğumun zamanlamasını etkileyen faktörler

Tablo 16. GDM olan ve GDM olmayan grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması

Tablo 17. GDM olan ve GDM olmayan grupların obstetrik öykü açısından karşılaştırma tablosu

Tablo 18. GDM olan ve GDM olmayan grupların 75 gr OGTT sonuçları karşılaştırma tablosu

Tablo 19. GDM olan ve GDM olmayan grupların USG bulguları ve laboratuvar sonuçları karşılaştırma tablosu

Tablo 20. GDM olan ve GDM olmayan grupların perinatal sonuçlar karşılaştırma tablosu

Tablo 21. GDM olan ve GDM olmayan grupların maternal serum örneği alınan gebelik haftası ve ISM1 değerlerinin karşılaştırma tablosu

Tablo 22. GDM olmayan, GDM'si olup diyet yapan ve insülin kullanan grupların karşılaştırılması

Tablo 23. GDM olan ve GDM olmayan grupların ISM1 ve GDM ile ilişkili parametrelerinin korelasyon tablosu

Tablo 24. İstemin ROC Analiz Tablosu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 2005-2018 yıllarında GDM'nin küresel yaygınlığı.

Şekil 2. Farklı tanı kriterlerine göre ülkeye özgü GDM prevalansı.

Şekil 3. Postpartum GDM Yönetimi Algoritması

Şekil 4. İsthmin 1'in rol aldığı patofizyolojik olaylar

Şekil 5. ISM1, apoptozu indüklemek ve endotel geçirgenliğini desteklemek için kullandığı reseptörler.

Şekil 6. ISM1'in adipositlerde ve karaciğer dokusunda kullandığı yollar

Şekil 7. Periumblikal SAT ve VAT ölçüm tekniği

Şekil 8. Preperitoneal SAT ve VAT ölçüm bölgeleri.

Şekil 9. İsthmin Düzeyi ROC Grafiği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, primer adipositler tarafından üretilen, adipoz dokudan glikoz alımını arttırırken hepatositlerde lipid üretimini azaltan, yokluğunda glikoz toleransının bozulduğu Isthmin 1 (ISM1) molekülü ile Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) arasındaki ilişki incelendi. ISM1 molekülünün GDM tanısında kullanımı ve perinatal sonuçlarla ilişkisi incelendi.

Materyal ve Metod: Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında, 15/03/2022 – 15/12/2022 tarihleri arasındaki 9 aylık süre içerisinde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ve çalışmanın kabul kriterlerine uyan 75 gr Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) sonucuna göre GDM tanısı almış olan 40 gebe çalışma grubunu ve 75 gr OGTT sonucu normal sınırlarda çıkan 40 gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya sigara içmeyen, kronik hastalığı olmayan, 24-28 gebelik haftasındaki, 20-40 yaş aralığında olan, tekil gebeliğe sahip 80 gebe dahil edildi. Katılımcılardan 8 saatlik gece açlığını takiben sabah kan örneği alınarak ISM1, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, total kolesterol, HDL, LDL, TG, hsCRP, HbA1c, HOMA-IR düzeyi bakıldı. ISM1 için antikoagülan içermeyen tüpe alınan 5 cc lik kan numuneleri 2 saat oda ısıda bekletildikten sonra 1000 devirde 20 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri ependorflara alındı ve -80 °C'de saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra soğuk zincir ile ISM1 düzeylerinin bakılacak olduğu laboratuvara transfer edildi. Tüm katılımcılardan alınan kan örneklerindeki ISM1 konsantrasyonları Enzyme-Linked Immunsorbent Assay (ELİSA) kullanılarak Human ISM1 (ISM1) ELISA kiti ile çalışıldı. Çalışmaya katılan gebelere eş zamanlı subkutan yağ dokusu (SAT) ve visseral yağ dokusu (VAT) ölçümleri yapıldı. Çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki hastalar doğuma kadar takip edildi ve her iki grup ISM1 ve perinatal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: GDM olan ve olmayan grup anne yaşı, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelikte alınan kilo, ailede GDM öyküsü, kişinin kendisinde Polikistik Over Sendromu (PCOS) durumu benzerdi ($p>0,05$). GDM olan grupta 75 gr OGTT yükleme 0. Saat, 1. Saat ve 2. Saatte bakılan kan glikoz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Her iki grup laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında GDM olan grubun açlık insülini, açlık glikoz

ve HOMA-IR değerleri GDM olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla). Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit (TG), hsCRP ve HbA1c düzeyleri, bel çevresi ölçümü, preperitoneal ve periumbilikal SAT ve VAT lm açısından her iki grup benzerdi ($p>0,05$).

GDM olan grupta doğum haftası kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçükken, doğum ağırlığı anlamlı olarak büyüktü ($p=0,009$, $p=0,028$, sırasıyla). 1. dakika Apgar skoru her iki grupta benzerken, 5. dakika Apgar skoru GDM grubunda daha yüksekti ($p=0,890$, $p=0,028$, sırasıyla). Her iki grup perinatal komplikasyonlar açısından ve yeni doğan yoğun bakım nitesi (YDYBÜ) yatığı açısından benzerdi ($p>0,05$).

Her iki grup ISM1 düzeyi için kan alınan gebelik haftası açısından benzerdi ($p=0,253$). GDM olan grupta maternal serum median ISM1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (3243,94 pg/ml, 2785,29 pg/ml, sırası ile $p=0,026$).

GDM olan grup diyet yapan ve insülin kullanan olmak üzere iki gruba ayrıldı. GDM'si olan 40 hastanın 36'sı doğuma kadar diyet yaptı, 4' ise insülin kullandı. Kontrol grubu ile bu iki grup karęılařtırıldıęında kan alınan gebelik haftası üç grupta da benzerdi ($p=0,147$). İnsülin kullanan GDM grubunda ISM1 düzeyi 3051,77 pg/ml olarak saptanırken, diyet yapan GDM grubunda ISM1 düzeyi 3257,67 pg/ml saptandı. Üç grup arasında ISM1 düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı saptandı ($p = 0,702$).

Gebelikte maternal serum ISM1 konsantrasyonunun GDM'yi öngörme açısından değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. GDM tahmini için maternal serum ISM1'in AUC analizi 0,645 ($p = 0,026$, %95 GA = 0,523- 0,766). Maternal serum ISM1 konsantrasyonunun GDM tanısı için optimal eğik değeri %62,5 sensitivite ve %62,5 spesifite ile 3124,415 pg/ml olarak tespit edildi.

Sonuç: Literatürde insülin direnci ve DM ile iliğkili olduğu gösterilen ISM1 molekülü özellikle gebeliğinde OGTT yaptırmak istemeyen hastalar için GDM taramasında kullanılabilecek gelecek vaad eden bir molekülü olduğunu düşünmekteyiz. Gebelikte GDM taraması amacı ile ISM1 molekülünün klinik kullanıma girebilmesi için büyük hasta serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gestational Diabetes Mellitus, Isthmin 1(ISM1) , adipokin

ABSTRACT

Objective: In this study, the relationship between Isthmin 1 (ISM1) molecule, which is produced by primary adipocytes, increases glucose uptake from adipose tissue, decreases lipid production in hepatocytes, and in the absence of which glucose tolerance is impaired, and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) was investigated. The use of the ISM1 molecule in the diagnosis of GDM and its relationship with perinatal outcomes were examined.

Material and Method: In this prospective case-control study, during the 9-month period between 15/03/2022 – 15/12/2022, 40 pregnant women who applied to the Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic and met the acceptance criteria of the study and were diagnosed with GDM according to the 75 g Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) results formed the study group and 40 pregnant women who applied to the Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic and met the acceptance criteria of the study and whose 75-g OGTT results were within normal limits constituted the control group. A total of 80 pregnant women who were non-smokers, had no chronic disease, were at 24-28 weeks of gestation, were between 20-40 years of age and had a single pregnancy were included in the study. After an 8-hour night fasting, morning blood samples were taken from the participants, and their ISM1, fasting blood glucose (FBC), fasting insulin, total cholesterol, HDL, LDL, TG, hsCRP, HbA1c, HOMA-IR levels were measured. For ISM1, 5 cc blood samples taken into a tube without anticoagulant were kept at room temperature for 2 hours and then centrifuged at 1000 rpm for 20 minutes. Serum samples obtained after centrifugation were taken into eppendorfs and stored at -80 °C. After all the samples were collected, they were transferred to the laboratory where ISM1 levels would be examined by cold chain.

ISM1 concentrations in blood samples taken from all participants were studied with the Human ISM1 (ISM1) ELISA kit using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Simultaneous subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT) measurements were made in the pregnant women who participated in the study. The patients in the study group and the control group were followed up until delivery, and both groups were compared in terms of ISM1 and perinatal outcomes.

Results: Maternal age, gravida, parity, body mass index (BMI), weight gained during pregnancy, family history of GDM, and the individual's Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) status were similar in the group with and without GDM ($p>0.05$). In the group with GDM, 75 g OGTT loading was found to be statistically significantly higher than the control group at 0. Hour, 1. Hour and 2. Hour blood glucose levels ($p<0.001$). When both groups were compared in terms of laboratory parameters, the fasting insulin, fasting glucose and HOMA-IR values of the group with GDM were significantly higher than those of the non-GDM group ($p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.000$, respectively). Both groups were similar in terms of total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride (TG), hsCRP and HbA1c levels, waist circumference measurement, preperitoneal and periumbilical SAT and VAT measurement ($p>0.05$).

While the week of birth was statistically significantly lower in the group with GDM compared to the control group, the birth weight was significantly higher ($p=0.009$, $p=0.028$, respectively). While the 1st minute Apgar score was similar in both groups, the 5th minute Apgar score was higher in the GDM group ($p=0.890$, $p=0.028$, respectively). Both groups were similar in terms of perinatal complications and neonatal intensive care unit (NICU) admission ($p>0.05$).

Both groups were similar in terms of gestational week for ISM1 level ($p=0.253$). In the group with GDM, the maternal serum median ISM1 level was found to be statistically significantly higher than the control group (3243.94 pg/ml, 2785.29 pg/ml, respectively $p=0.026$).

The group with GDM was divided into two groups as dieters and insulin users. Of the 40 patients with GDM, 36 dieted until delivery, and 4 used insulin. When these two groups were compared with the control group, the gestational week at which blood was drawn was similar in all three groups ($p=0.147$). While the ISM1 level was found to be 3051.77 pg/ml in the GDM group using insulin, the ISM1 level was found to be 3257.67 pg/ml in the dieting GDM group. There was no significant difference between the three groups in terms of ISM1 level ($p = 0.702$).

ROC analysis was performed to determine the value of maternal serum ISM1 concentration in terms of predicting GDM during pregnancy. AUC analysis of maternal serum ISM1 for GDM prediction was 0.645 ($p = 0.026$, 95% CI = 0.523-0.766). The optimal threshold value for the diagnosis of GDM for maternal serum ISM1 concentration was found to be 3124.415 pg/ml with 62,5% sensitivity and 62,5% specificity.

Conclusion: We think that the ISM1 molecule, which has been shown to be associated with insulin resistance and DM in the literature, is a promising molecule that can be used in GDM screening, especially for patients who do not want to have OGTT during pregnancy. Randomized controlled studies with large patient series are needed for the ISM1 molecule to be used in clinical use for GDM screening in pregnancy.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Isthmin 1, adipokine



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet insülin hormonunun yetersiz salınması, işlevinin yetersiz olması veya her ikisinin de aynı anda olabildiği hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik bozukluktur (1). GDM ise gebelikte gelişen veya ilk defa gebelikte tanı alan karbonhidrat intoleransına bağlı gelişen bir durumdur ve gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonlarından biridir (2). John O’Sullivan ve Mahan tarafından ilk kez resmi olarak 1964 yılında, ilk kez gebelikte saptanan hiperglisemi durumu olarak tanımlandı (3).

Normal hamilelik sırasında, hamileliğin ortasından itibaren insülin resistansı gelişir ve 3. Trimestera kadar artarak devam eder. Plasentadan salınan Tümör nekroz faktörü (TNF)- α nın da dahil olduğu hormonlar ve adipokinler gebelikteki insülin direncinin sebeplerindendir. Ayrıca gebelikte artan östrojen, progesteron ve kortizol glikoz-insülin dengesinin bozulmasına katkıda bulunur. Gebelikte periferik insülin direncini kompanse edebilmek için pankreastan salınan insülin miktarı artar. Pankreastan insülin direncini kompanse edecek kadar insülin salgılanamadığı durumda GDM gelişir (4).

GDM dünyadaki doğumların yaklaşık 20 milyonun etkilediği tahmin edilmektedir ve artan gebelik komplikasyonları ve hem anne hem de çocuğu için uzun vadeli metabolik riskler ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (2). Maternal hipergliseminin preterm doğum, sezaryen doğum, gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı(LGA) olan bebekler, yeni doğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış, neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi oranını arttırdığı yapılan çalışmalarda saptandı. Gebeliğe bağlı hipertansiyon, makrozomi, konjenital malformasyon gibi obstetrik komplikasyonların da diyabete bağlı arttığı gösterildi (5).

GDM taramasında 2 farklı yöntem uygulanabilir. 2 basamaklı yaklaşım olan 50 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) 24 -28 haftalar arasında açlık gözetmeksizin yapılır. Taramada sınır değere ulaşıldıysa veya aşıldıysa (130 mg/dl, 135 mg / dl veya 140 mg /dl) hastalara 8 saat açlık sonrası 100 gr OGTT yapılır ve 0. , 1. , 2. ve 3. saat kan glikoz değerleri ölçülür. 2 veya daha fazla değer eşik değerinde veya üzerinde çıkarsa tanı koyulur. Tek basamaklı yaklaşımda 75 gr OGTT 8 saatlik açlık sonrasında yapılır ve 0. , 1. Ve 2. saat kanda glikoz değerleri ölçülür. 1 veya daha fazla değer eşik değerinde veya üzerinde çıkarsa tanı koyulur. Taramanın 24. Gebelik haftasından sonra

yapılması önerilir. GDM için yüksek risk grubunda bulunan gebelerde 24. Gebelik haftasından daha önce tarama yapılabilir (6). Bizim çalışmamızda tek basamaklı 75 gr OGTT kullanıldı.

ISM1 2021 yılında glikoz alımı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan matür kahverengi ve beyaz adipositlerde ekspresyon verileriyle biyoinformatik analizleri birleştiren bir adipokin olarak tanımlandı. ISM1 metabolizma, immünizasyon, kardiyovasküler gelişimdeki tümorigenezis, endotel hücre geçirgenliği fizyolojisi, yağlı karaciğer hastalığı gibi birçok patofizyolojik olayda rol alır. Yakın zamanda ISM1'in diyabette de önemli rol oynadığı gösterildi. Farelerde yapılan deneylerde ISM1 glikoz alımını arttırırken hepatik lipid sentezini de inhibe ettiği gösterildi (7).

Literatüre bakıldığında GDM'li gebelerde ISM1 düzeyi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ISM1'in GDM ile ilişkisini göstermek ve maternal ve neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM)

GDM ilk defa gebelikte ortaya çıkan anormal glikoz toleransıdır ve gebeliğin en sık görülen metabolik komplikasyonudur. İnsidansı dünya çapında artmaktadır ve tüm gebeliklerin %15-%22 sinin etkilendiği düşünülmektedir. Yeni tanı kriterlerine göre bu yüzde daha da fazla olabilir (8). Obezite, ileri anne yaşı, GDM hikayesi olması, polikistik over sendromuna sahip olması, persiste eden glikozüri ve tip2 diyabetin yüksek oranda görüldüğü etnik gruba dahil olmak GDM'nin sık görülen risk faktörleri arasındadır (4). GDM fetal makrozomi, preeklampsi ve yüksek sezeryan oranı gibi birçok sonuca sebep olabilir. Aynı zamanda hem GDM li anneler hem de bebekleri gelecekte obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hatalıklar açısından yüksek risk altındadır (8).

2.1.1.Tanım ve sınıflandırma

Diabetes mellitus Yunanca da sifon anlamına gelen 'Diabetes ' ve Latince de şeker anlamına gelen mellitus kelimelerinin birleşiminden oluşur. Diyabet kelimesi ilk olarak M.Ö. 250-300 yılları arasında Memphis'li Apollonius tarafından kullanıldı (9).

Diyabet 4 temel kategoride sınıflandırılabilir.

1. Tip 1 diyabet (insülin eksikliğine neden olan otoimmün β hücresi yıkımına bağlı)
2. Tip 2 diyabet (β hücresi insülin salgılamasını aşamalı olarak kaybı genelde altta yatan insülin rezistansı bulunur)
3. GDM (gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterında tanı alan gebelik öncesi aşikar tanı koyulmamış diyabet)
4. Spesifik tip diyabet (monogenic diyabet sendromu, ekzokrin pankreas hastalığına bağlı diyabet – kistik fibroz, pankreatit vb. -, ilaç veya kimyasal madde ile indüklenmiş diyabet – glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi nedenli -, veya organ transplantasyon sonrası) (10).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) geleneksel olarak gebelik sırasında başlayan veya ilk saptanan değişken şiddetteki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır ve bu tanım, doğumdan sonra normale dönen anormal glikoz toleransını ve

hamilelikten önce teşhis edilmemiş veya hamilelik sırasında ya da hamilelikle birlikte tanı alan diabetes mellitusu (DM) (pregestasyonel diyabet (PGDM)) kapsar. İkincisi tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve nadiren tip 1 diabetes mellitus (T1DM) veya monogenik diyabeti de içerir. GDM'nin daha yeni bir tanımı olan "gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça aşikar diyabet olmayan diyabet", daha fazla netlik sağlamayı amaçlamaktadır (11). Gebelik sırasında görülen diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu ilk defa gebelikle beraber ortaya çıkan GDM vakaları oluşturur, az bir kısmını gebelik öncesinde de var olup tanısı gebelikte konulmuş diyabetliler (PGDM) oluşturur. PGDM’de hem annenin hem de bebeğin morbidite ve mortalitesi GDM’den daha fazla etkilenir (12).

Günümüzde pek kullanılmamakla birlikte Pregestasyonel diyabetin prognozu için White sınıflaması bulunmaktadır. Modifiye White sınıflaması Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Modifiye White sınıflaması (13)

Grup	Sınıf
Gestasyonel diyabet	
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

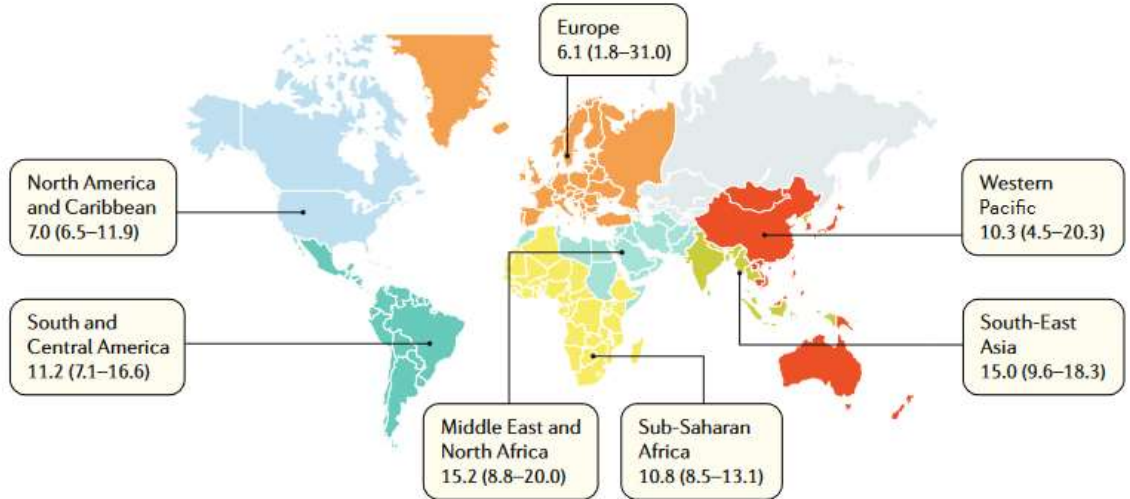
2.1.2.İnsidans ve epidemiyoloji

GDM prevalansı %1-20 arasında değişir ve dünya çapında obezite ve tip2 diabetes mellitus (T2DM) artışına bağlı olarak artmaktadır. GDM sayısı bahsedilen

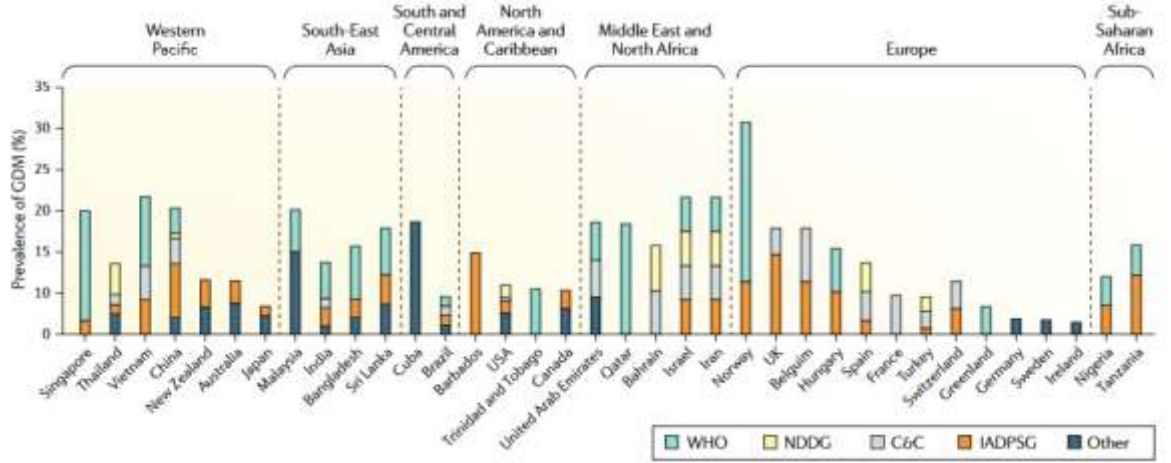
popülasyon ve etnik kökendeki T2DM prevalansı ile doğru orantılıdır. Prevalans Afrikalı, Hispanik, Hintli ve Asyalı kadınlarda Kafkas kadınlara göre daha fazladır. Son zamanlarda GDM prevalansı GDM tanı ve taramasındaki kabul edilen yeni kriterlerden dolayı 2-3 kat arttı ve %8.9-53.4 arasında olduğu düşünülmektedir (4).

GDM prevalansı Orta Doğu ülkelerinde ve bazı kuzey Afrika ülkelerinde en yüksektir ve median değeri %15.2 ; %8.8-20.0 dir. Bunu Güney Doğu Asya (median %15.0 ; %9.6-18.3), Batı Pasifik (median %10.3 ; %4.5-20.3) , Güney ve Orta Amerika (median %11.2; %7.1-16.6), Safra altı Afrika (median %10.8 ; %8.5-13.1) ve Kuzey Amerika ve Karayipler (median %7; %6.5-11.9) izler. En düşük GDM prevalansı ve prevalanstaki en geniş varyasyon Avrupa 'da görülür (median %6.1; %1.8-31) . Afrika ile Güney ve Orta Amerika'da GDM prevalansını tahmin etmek için az sayıda çalışma bulunduğundan, bu bölgelerde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

GDM için tarama standartlarında ve tanı kriterlerinde fikir birliği yoktur ve bu nedenle ülkeler ve bölgeler arasındaki prevalansı karşılaştırmak zordur. GDM tanı kriterleri yıllar içinde değişti. Bu konuda en kapsamlı 2005-2018 yılları arasında yapılan çalışmalara dayanan, GDM'nin küresel prevalansının saptandığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma sonucu prevalans dağılımı şekil 1 ve 2' de gösterilmektedir (14).



Şekil 1. 2005-2018 yıllarında GDM'nin küresel yaygınlığı. WHO bölgesine göre GDM medyan (çeyrekler arası aralık) prevalansı (%).



Şekil 2. 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, DSÖ 2013 kriterlerine ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması kodlarına ve yerel kılavuzlara göre seçilen ülkelerde Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) prevalans grafiği veya kriterler.

2.1.3.Risk Faktörleri

GDM için bilinen iyi dokümanlanmış risk faktörleri ileri anne yaşı, ailede diyabet öyküsü bulunması, GDM öyküsü, makrozomik bebek sahibi olmak, Kafkas olmayan etnik kökene sahip olmak, yüksek kilolu veya obez olmak ve sigara içmektir. Yakın zamanda annenin sadece kendisinin değil anne-babasının da sigara içmesi etkili olduğu gösterildi. Sigara içen ebeveynlere sahip olmanın GDM riskini arttırdığı tespit edildi. Genetik faktörler de GDM etiolojisinde rol oynar. Ancak genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies (GWAS)) bu konuda çok sınırlıdır. Bugüne kadar yayınlanmış GDM ile alakalı yalnızca bir GWAS vardır. Bu çalışma Koreli kadınlar arasında yapıldı ve GDM ile Tip 2 DM arasında ortak paylaşılan genetik bir temelin olduğu gösterildi. Elde edilen veriler GDM etiolojisinde çevresel faktörlerin de rol oynadığı gösterildi. Bunlara ek olarak yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre gebelik ve gebelik öncesi diyet ve yaşam tarzının da GDM ile ilişkili olduğu gösterildi (15). Tablo 2’de GDM risk faktörleri sıralandı.

Tablo 2. GDM Risk Faktörleri (14,16)

Aşırı kilolu olma (VKİ* ≥ 25 kg/m ²) veya obezite (VKİ ≥ 30 kg/m ²)
İleri maternal yaş (>35 yaş)
Yüksek riskli etnik gruplardan olma (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
Tip 2 DM aile öyküsü
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Parite (gebelik haftası > 20 hafta)
Erkek fetüs
Çoğul gebelik
Genetik faktörler
Polikistik over sendromu
Sigara kullanımı
Psikososyal faktörler (örneğin gebelikte depresyon)
Gebelik öncesi sağlıklı beslenme faktörleri
Gebelik öncesi ve sırasında fiziksel olarak hareketsiz yaşam tarzı
Ölü doğum öyküsü
Makrosomik bebek doğum öyküsü

*DM: Diyabetes Mellitus; VKİ: vücut kitle indeksi

2.1.4. Tarama ve Tanı

Dünya çapında ortak olarak kullanılan tek bir GDM tarama stratejisi yoktur. GDM için ilk tanı kriterleri 1960'lı yıllarda O'Sullivan ve Mahan tarafından 3 saatlik 100 gr OGTT ye göre koyuldu (4).

GDM hem anne hem de fetüs için riskler taşır. Tüm yan etkiler eşit derecede klinik öneme sahip değildir. 23.000 den fazla gebenin dahil olduğu çok uluslu kohort çalışması olan The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması, maternal, fetal ve neonatal yan etkilerin 24-28 gestasyonel haftadaki hiperglisemiye, daha önceden gebelikte normal aralık olarak düşünülen değerlerde olsa bile, bağlı olarak arttığını ortaya koydu. Çoğu komplikasyon ve risk için bir eşik değeri bulunmamaktadır. Tüm bunlar GDM tanısı için kriterlerin dikkatlice yeniden gözden geçirilmesini gerektirdi. GDM tanısı 2 stratejiyle koyulabilir.

- 1- 'tek basamak ' 75 gr OGTT
- 2- 'iki basamaklı 50 gr (açlık gerektirmeyen) ve pozitif çıkanlarda takibinde 100 gr OGTT tarama testi (10).

Tek basamak ve iki basamaklı GDM tanı koyma yöntemleri tablo 4 ve 5'te gösterildi.

Gebeliğin ileri döneminde GDM taraması 24.-28. gestasyonel haftaları arasında OGTT kullanılarak yapılır. Tek adım 2 saatlik 75 gr OGTT, IADPSG, WHO ve ulusal klavuz komiteleri tarafından onaylandı (17–19). 50 gr OGCT nin ardından pozitif olanlar için 100 gr OGTT uygulanan iki aşamalı yöntem de alternatif olarak ABD ve Kanada'da [Amerikan Diyabet Derneği (ADA)] veya [Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), Diyabet) Kanada] tarama yöntemi olarak tercih edilir.

Üçüncü trimesterde evrensel tarama birkaç grup tarafından savunulsa da (IADPSG, ADA, ACOG, Kanada Diyabet), Birleşik Krallık'taki kılavuzlar taramanın GDM için klinik risk faktörleri olan kadınlarla sınırlandırılmasını önermektedir [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Sağlık ve Bakım Mükemmelliği (NICE)] (11).

GDM teşhis eşikleri tartışma kaynağı olmaya devam etmektedir. . IADPSG, HAPO çalışmasının sonuçlarına dayalı olarak 2010 yılında güncellenmiş teşhis kriterleri yayınladı ve bunlar ulusal ve uluslararası kuruluşlar tarafından geniş çapta kabul gördü (20).

HAPO, daha önce zararlı olduğu bilinmeyen, diyabet teşhisi değerlerinin bile altında olan glikoz değerlerinde, annenin kan glikoz değeri ile artan doğum ağırlığı dahil birincil sonuçlar ile arasında güçlü ve sürekli bir ilişki olduğunu gösterdi (11).

Çalışma, artan plazma glikoz seviyelerinin, 90 persentilden daha büyük doğum ağırlığı, 90 persentilden daha yüksek kordon kanı serumu C peptid seviyesi ve daha az derecede primer sezaryen doğum ve yeni doğan hipoglisemine neden olduğunu gösterdi (21).

İki aşamalı ADA (Carpenter-Coustan) tarama yaklaşımından IADPSG kriterlerini benimsemeye geçişin ardından GDM prevalansı iki Avrupa merkezinde üç ila dört kat arttı. (22,23). Uluslararası klavuzlara göre GDM tanı kriterleri Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Uluslararası klavuzlara göre GDM tanı kriterleri (11)

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Glukoz Düzeyi (Mg/Dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	-

*NDDG: National Diabetes Data Group, WHO: World Health Organisation, IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

Tablo 4. İki Basamaklı GDM tanı koyma yöntemi (21)

1.Adım: Daha önce aşikâr diyabet tanısı almamış kadınlarda gebeliğin 24 ila 28. haftalarında, 50 gr OGCT (açlık gerektirmez) uygulanır ve 1. saatte plazma glikoz ölçümü gerçekleştirilir. . Yüklemeden 1 saat sonra plazma glikoz seviyesi > 140mg/dl ise 100 gr OGTT'ye geçilir.		
2. Adım: 100 gr OGTT açken yapılır. Carpenter-Coustan veya Ulusal Diyabet Veri Grubu Kriterlerinin kullanılması durumunda aşağıdaki dört plazma glikoz seviyesinden ikisinin karşılanması ile GDM tanısı konulur.		
	Carpenter-Coustan Kriterleri (mg/dl)	Uluslararası Diyabet Veri Grubu Kriterleri (mg/dl)
Açlık	95	105
1.saat	180	190
2.saat	155	165
3.saat	140	145

*OGCT, oral glukoz challenge test, OGTT: oral glikoz tolerans test

Tablo 5. Tek Basamaklı GDM tanı koyma yöntemi (21)

Daha önce aşikâr diyabet tanısı almamış kadınlarda, gebeliğin 24 - 28 haftasında, hasta açken 75 gr OGTT uygulanır ve açlık, 1.saat ve 2. saat, plazma glikoz ölçümü yapılır. Aşağıdaki plazma glikoz değerlerinden herhangi biri karşılandığında veya aşıldığında GDM tanısı konur:	
Açlık	92 mg /dl
1.saat	180 mg /dl
2.saat	153 mg/dl

*,OGTT: oral glikoz tolerans test, GDM: Gestasyonel Diyabet

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve ACOG, GDM için düşük risk taşıyanların taranmasına gerek olmadığını öne sürer ancak evrensel tarama önerilir çünkü bazı kadınlar risk faktörü olmadan da GDM geliştirir (21). Ulusal ve uluslararası organizasyonların GDM tarama grubu seçimi önerileri Tablo 6’da özetlendi.

Tablo 6. 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 (24).
WHO	Tarama, ülkeler veya sağlık hizmetleri tarafından yerel nüfustaki glikoz intoleransının prevalansına göre belirlenmelidir (25).
ADA	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 <35 mg/dl (0,9 mmol/l); Trigliserit >250 mg/dl (2,82 mmol/l) • Polikistik Over Sendromu (PCOS) • Fiziksel hareketsizlik • İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. akantozis nigricans, şiddetli obezite) Daha önce GDM'si olan kadınlara en az 3 yılda bir DM taraması yapılmalıdır (26).
ACOG	Bir veya daha fazla ek risk faktörü olan aşırı kilolu veya obez kadınlar (VKI ≥ 25 kg/m² veya Asyalı Amerikalılarda ≥ 23 kg/m²) • Fiziksel hareketsizlik • Birinci derece akrabada DM varlığı • Yüksek riskli ırk veya etnik köken • Önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı (≥ 4 kg) • Önceki gebelikte GDM öyküsü • Hipertansiyon (140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı)

	• HDL <35 mg/dl (0,9 mmol/l); Trigliserit >250mg/dl (2,82 mmol/l) • Polikistik Over Sendromu (PCOS) • Önceki ölçümlerde: HbA1c $\geq$ %5,7; bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glikozu • İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. Akantozis Nigrikans, gebelik öncesi VKİ >40 kg/m²) • Kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörleri olan kadınlar taranmalıdır (27).
SIGN NICE	DM için bir veya daha fazla risk faktörü varlığında tarama önerilir: • Önceki gebelikte GDM öyküsü • VKİ >30 kg/m² • Yüksek riskli ırk / etnik köken • Önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı ($\geq$4 kg) • Birinci derece akrabada DM varlığı (19,28)
DIABETES CANADA WOMEN	Tanı konulmamış Tip 2 DM açısından riski yüksek kadınlar (Tablo 1) taranmalıdır (29).
TEMD	Tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG normal olsa bile Tablo 2'deki riskleri taşıyan gebelere diyabet taraması (tercihen 75 gr glikozlu OGTT) yapılmalıdır (30).

*ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; ADA, American Diabetes Association; APG, açlık plazma glikozu; IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; TEMD, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; VKİ, vücut kitle indeksi; WHO, World Health Organization

2.1.5. Gebelikte Karbonhidrat ve Lipit Metabolizması

Gebelikte fizyolojik açlık hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişir. Gebeliğin 20. haftasında başlayan insülin direncine yanıt olarak pankreastan insülin salgılanır ve bu durum doğuma kadar devam eder, doğum sonrası kaybolur.

Maternal dislipidemi, lipid seviyesinin normal fizyolojik sınırların üzerine çıkması gebelikte çok sık rastlanılan bir durumdur. Özellikle 2. Trimesterde hiperlipidemi yaygın olarak görülür ve bu fetüse yakıt ve besin sağlamak için gerekli fizyolojik bir durum olarak kabul edilir. Plasma lipid konsantrasyonları (TC, HDL-C, LDL-C ve TG) hamilelikteti östrojen stimölasyonu ve insölün rezistansına bağılı belirgin olarak artar. Gebeliğin ilk 2/3'lük döneminde hem hiperfaji hem de artmış lipogenez ile ilişkili olarak maternal yağ birikiminde artış olur. Ancak gebeliğin son 3. trimesterinde artan lipolitik aktivite sonucu ve azalan lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu, maternal yağ depolaması azalır ve hatta durur. Serum TG, HDL-C ve TC seviyeleri gebelik boyunca artar. TG, TC ve LDL-C seviyeleri gebelik boyunca artar ve hemen doğum öncesinde maximum seviyesine ulaşırken HDL-C seviyeleri birinci trimesterden ikinci trimestera kadar artar ve 3. trimesterde hafif düşer. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleri insölün rezistansı ile ilişki iki önemli metabolik anormalliktir. Savvidou ve arkadaşları, GDM gelişen kadınlarda daha yüksek TG, qTC, LDL seviyeleri ve daha düşük HDL seviyeleri olduğunu buldular (8).

2.1.6.Patogeneze

GDM pankreatik beta hücrelerinin gebelikteki hiperglisemi durumunun getirdiğı insölün ihtiyacını yeterli derecede karşılayamaması ile karakterizedir. Gebelikte gelişen artmış insölün ihtiyacına uyum sağlayabilmek için beta hücrelerinde yapı ve fonksiyonel olarak majör değışiklikler gerçekleşir. Bu değışikliklerdeki yetersizlik tedavi edilmediğı takdirde hem anne hem fetüs için hayati tehlike taşıyan GDM oluşmasına sebep olur (8).

Beta hücresi disfonksiyonu ve dokulardaki insölün rezistansı GDM patofizyolojisinin kritik bileşenleridir. Bu disfonksiyonlar gebelik öncesinde olup gebelikte artmış da olabilir bu durum post-partum tip 2 DM gelişmesi için risk faktörüdür.

Beta hücresinin primer görevi insölünü depolamak ve glikoz yüküne göre insölün salgılamaktır. Beta hücreleri kandaki glikoz miktarını algılama veya buna göre insölün salgılama yeteneklerini kaybettiklerinde bu durum beta hücresi disfonksiyonu olarak tanımlanır. Beta hücresi disfonksiyonunun kronik yakıt miktarındaki fazlalığa bağılı uzamış ve fazla miktarda insölün salgılanmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Ancak beta hücresi disfonksiyonu altında yatan mekanizma çok çeşitli ve karmaşık

olabilir. Defekt pro-insülin sentezi, post-translasyonel modifikasyon, granül depolanması, kan glikoz konsantrasyonu belirlemesi, granüllerin ekzositozu aşamalarından herhangi birinde olabilir. Beta hücre disfonksiyonu insülin rezistansı ile şiddetlenir. Azalmış insülin-stimüle glikoz alımı sonrasında hiperglisemiye, beta hücrelerine aşırı yüklenilmesine neden olur. Böylece, bir kez β -hücre disfonksiyonu başladığında, hiperglisemi, insülin direnci ve daha fazla β -hücre disfonksiyonundan oluşan bir kısır döngü başlar (31).

2.1.7.Komplikasyonlar

Hamilelik sırasında aşikâr diabetes mellitus, önemli ölçüde artmış olumsuz perinatal sonuçla ilişkilidir. Aslında bazı bilgiler günümüzdeki GDM tanı kriterlerinin çok kısıtlı olduğunu, çok daha az derecedeki hipergliseminin bile risk arttırdığını göstermektedir. Hiperglisemi ile ilişkili yan etkiler, aşikâr GDM tanısı konmuş kişilerde görülen yan etkilere göre daha az ciddidir. Bunun birkaç sebebi vardır. Birincisi GDM yi tespit etme ve tanı koymada uluslararası ortak bir standart yoktur. Ek olarak, gestasyonel diabetes mellitus ile ilişkili olumsuz sonuçların ne ölçüde diğer faktörlerle (obezite, ileri anne yaşı veya ilişkili tıbbi komplikasyonlar dahil) açıklanabileceği açık değildir. Gebelikte diyabet ile ilişkili olumsuz sonuçlar tablo 7’da gösterilmektedir

Tablo 7. Gebelikte diyabet ile ilişkili olumsuz sonuçlar (32)

MATERNAL	FETAL	NEONATAL
Spontan abortus Preeklampsi Polihidramnios Diyabetik komplikasyonlarda ilerleme (retinopati, nefropati gibi) Sık üriner enfeksiyon Tekrarlayan hipoglisemi DKA ve komplikasyonları (hipovolemik şok, aspirasyon pnömonisi, beyin ödemi vb.)	Fetal anomaliler -Kardiyak (ana damar transpozisyonu, VSD, aort koarktasyonu, ASD) -Kaudal regresyon sendromu -MSS: Nöral tüp defektleri (anensefali, mikrosefali, hidrocefali) -Gastrointestinal (duodenal atrezi, anorektal atrezi, hipoplastik sol kolon)	Erken doğum riski/komplikasyonları Sezeryan doğum/komplikasyonlar Doğum travması (doğum sırasında hipoksi, iskemi ve makrozomiye bağlı hasarlar) Hipoketonemik hipoglisemi RDS Hiperbilirubinemi Polisitemi

Sonraki yıllarda obezite, Tip 2 DM	-Kas iskelet sistemi (düşük ayak, AMK) -Damak/dudak yarığı -Üriner sistem (çift üreter, polikistik böbrek, renal disgenezi, hidronefroz) Makrozomi, intrauterin gelişme geriliği İntrauterin ölüm	Hipokalsemi/hipomagnezemi Hipertrofik kardiyomiyopati Emzirme ile ilgili sorunlar Yeni doğan ölümü Sonraki yıllarda obezite, tip 2 diyabet
---	---	---

* AMK, Artrogripozis multipleks konjenita; ASD, Atrial septal defekt; DKA, Diyabetik ketoasidoz; MSS, Merkezi sinir sistemi; RDS, Sıkıntılı solunum sendromu; VSD, Ventriküler septal defekt

Aşikâr diabetes mellitusta olduğundan daha az şiddetli olan, çeşitli derecelerdeki maternal glikoz intoleransı ile ilişkili olumsuz sonuçların risklerini açıklığa kavuşturmak için 23.316 gebeyi içeren prospektif çok uluslu ve çok merkezli “The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO)” çalışması ortaya koyuldu (20). HAPO çalışması, DM tanısı sınırının altında kalan maternal hipergliseminin bile, artmış doğum ağırlığı ve makrozomi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Gebelikte oluşabilecek morbidite ve gelecekte oluşabilecek diyabet maternal hiperglisemi ile ilişkilidir. Bu ayrıca fetal pankreas gelişimde etkilidir ve böylece gelecekte gelişecek DM için risk faktörüdür (33).

2.1.7.1.Obstetrik Komplikasyonlar

GDM li kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, pre-eklampsi, polihidroamnios, sezaryen ile doğum ve omuz distozisi gibi birçok ciddi perinatal komplikasyon riski artar. Bir sonraki gebelikte GDM tekrarlama ihtimali yapılan 18 çalışmanın meta analizinde %18 olarak hesaplandı. Tekrarlama daha çok Hispanik, Afrikan Amerikan ve Asya ırklarında ve multiparlarda daha fazladır. Obezite ve ileri anne yaşı tekrarlayan GDM için risk faktörüdür (11).

GDM annede hem kısa dönem hem de uzun dönemde sağlık problemleri riskini arttırır. Normal bir gebeliğin stresine ek olarak GDM antenatal depresyon ile de ilişkilidir. Aynı zamanda preterm doğum, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarını arttırırken çoğu vakada sezaryen ile doğum gerekli olur. GDM hikâyesine sahip olan

gebelerin yaklaşık %60'ı sonraki hayatlarında tip 2 DM geliştirirler. Buna ek olarak GDM öyküsü olan her ekstra gebelik tip2 DM riskini 3 kat artırır (25). Maternal vücut kitle indeksi (VKİ) , ileri anne yaşı, erken gestasyonel haftada koyulan GDM tanısı ve postpartum devam eden bozulmuş glikoz toleransı T2DM gelişmesi için risk faktörleridir (11). Ortaya çıkan kanıtlar ayrıca, daha önce GDM öyküsü olan kadınların damar yapısının kalıcı olarak değiştiğini ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) yatkın hale geldiklerini gösteriyor (31).

2.1.7.2.Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

GDM'nin infant üzerinde uzun ve kısa vadeli etkileri vardır. Glikoz, amino asit ve yağ asitlerinin plasentadan geçişinin artışı fetüste endojen insülin ve insülin-like growth faktör (IGF-1) üretimini artırır. İkisi beraber fetüsün aşırı büyümesine ve makrozomiye neden olur. Fetal insülinin fazla üretilmesi pankreatik beta hücrelerinin üretimini etkiler ve prenatal dönemde bile beta hücre disfonksiyonuna ve insülin rezistansına neden olabilir (34). Makrozomi omuz distozisi için risk faktörüdür. Bu yüzden GDM gebeliklerinin doğumu genellikle sezaryen ile olur. Bu bebekler doğduklarında annedeki hiperglisemik ortamın neden olduğu fetal hiperinsülinemiye bağlı artmış hipoglisemi riski altındadırlar. Bu da doğru yönetilmezse beyin hasarına neden olabilir. GDM'nin ölü doğum oranını arttırdığına dair kanıtlar da mevcuttur (31,35).

GDM'nin anne üzerinde uzun dönem metabolik riskleri iyi biliniyorken, bebekler üzerindeki uzun dönem riskleri yeteri kadar çalışılmadı. Yapılan hayvan çalışmalarında GDM'li annenin bebeğinde artmış GDM, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalık ve yapısal hipotalamik değişiklik riski olduğu gösterildi (36).

Diyabetik annelerin çocukları obezite /yağlanma, glikoz intoleransı ve artmış kan basıncı riskleri artar. Bu durumun anne karnındaki hiperglisemi ortamına bağlı olduğu gösterildi. Non diyabetik gebeliklerde bile yüksek maternal glisemi neonatal ve postnatal yağlanma artışı ile ilişkilidir. Hindistan'daki çocuklar üzerinde yapılan 5 yıllık kohort çalışmasında annede GDM olmasını kız çocuklarında artış yağlanma ve artmış insülin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterildi (37).

1 Nisan 1996 - 31 Mart 2010, tarihleri arasında Ontario, Kanada'da doğum yapan 1,109,605 kadının dahil edildiği çalışmada Diyabetli ve diyabeti olmayan

gebelikler kıyaslandığında, pre-GDM ve GDM' li kadınların çocuklarında konjenital anomali olma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterildi. Pre-GDM olan kadınlarda bu risk daha da yüksek olduğu tespit edildi. (mutlak risk [AR] GDM öncesi kadınlarda 1.000 doğumda 62.4, GDM'li kadınlarda AR 1.000 doğumda 37.5 ve diyabetik olmayan kadınlarda AR 29.04). Yıllar ilerledikçe diyabetli annelerin bebeklerinde konjenital anomali oranının azaldığı tespit edildi. Ancak diyabetli annelerde diyabetli olmayan annelere göre konjenital anomali riski yüksek olarak kaldı (38).

2.1.8.Tedavi

GDM tedavisinin primer amacı fetüsün aşırı büyümesini ve gebelik komplikasyonlarını önlemektir. Bu hedefe genellikle, postprandiyal glikoz artışını engellemesini sağlayan diyet düzenlemeleriyle ve fiziksel aktiviteyle ulaşılır. Farmakoterapi gebelerin az bir kısmında gerekli olur (14).

GDM tedavisinde amaç hiperglisemiye tersine çevirmek ve buna bağlı gebelikte görülen komplikasyonları en aza indirmektir. Medikal tedavinin fetal ve maternal morbidite üzerindeki pozitif etkisi ilk defa dönüm noktası niteliğindeki Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) çalışmasında gösterildi (39). Diyetle müdahale, kan şekeri monitorizasyonu ve gerekirse insülin tedavisi, infant ölümlerinde, omuz distozisinde, kemik kırığında ve sinir palsisinde %67lik bir düşüş sağladığı gösterildi. Ortalama doğum kilosunda azalma ve makrozomi de azalma aynı şekilde ortaya koyuldu. Benzer faydalar 958 'orta' GDM (OGTT testinde normal açlık glikoz seviyesi) tanısı almış kadında yapılan Maternal-Fetal Medicine Units Network randomize çalışmasında da gösterildi. GDM yönetimi diyabet ve obstetri alanlarını içine alan multidisipliner bir yaklaşımla olmalıdır. Uluslararası klavuzlarda açlık ve postprandiyal (yemekten 1 ya da 2 saat sonra) kapiller glukoz ölçümü önerilmektedir (11).

2.1.8.1.Prekonsepsiyonel (gebelik öncesi) Yaklaşım: Üreme çağındaki kadınlar genellikle düzenli fizik muayeneden geçmezler veya kan şekeri seviyelerini bilmezler (40). Bazen hiperglisemi zaten gebelik öncesinde de vardır. Bu nedenle, üreme çağındaki tüm kadınlar, özellikle yüksek diyabet riski taşıyanlar ve GDM öyküsü olanlar, hamilelikten önce gebelik öncesi danışmanlık almalı, kan şekeri değerlendirilmeli ve mümkün olduğunca normale yakın tutulmalıdır. Ek olarak, GDM için spesifik risk faktörleri hakkında danışmanlık önemlidir ve GDM'yi ve diğer

olumsuz perinatal sonuçları önlemek için yaşam tarzı değişiklikleri konusunda eğitilmelidirler (41).

Hamilelik öncesi bakım, bir hamilelik meydana geldiğinde kadınların ve bebeğin sağlığını optimize eden sağlık ve tıbbi müdahalelerin sağlanmasıdır.

Önceden diyabeti olan kadınlar için prekonsepsiyonel bakım, uygun glikoz seviyelerini sağlamak, gerekirse ilaçları ayarlamak ve herhangi bir tıbbi komplikasyonu değerlendirmek ve tedavi etmek için diyabet yönetimini gözden geçirme fırsatı sunar.

Önceden diyabeti olan ve hamile kalmayı planlayan kadınlar, günlük yemek ve kişiselleştirilmiş yemek planları geliştirmek gibi sağlıklı uygulamalar için bir diyetisyenle çalışmaktan yararlanabilir.

Hamilelikten önce bir doktor ve diyetisyenle görüşmek, hamilelik sırasında diyabet yönetimi (örn. ilaçlar) hamilelik öncesi diyabet yönetiminden farklı olabileceğinden önemlidir (42,43).

2009-2010'da 10 eyaleti inceleyen bir Gebelik Riski Değerlendirme İzleme Sistemi (PRAMS) çalışması, önceden diyabeti olan kadınların %53'ünün, GDM'si olan %32'sinin ve diyabeti olmayan %31'inin hamileliklerinden önce gebelik öncesi bakım aldığını ortaya koydu; gebelik öncesi bakım, sağlıklı bir gebelik ve bebeğe hazırlanmak için bir doktor, hemşire veya başka bir sağlık çalışanı ile konuşmak olarak tanımlandı (44).

Önceden diyabeti olan 69.357 kadının doğumuyla ilgili yakın tarihli bir modelleme çalışması, gebe kalma öncesi bakımın (glisemik kontrol, glikoz izleme, danışmanlık, diyabetik komplikasyonların taranması ve tedavisi veya glisemik kontrol sağlanana kadar kontrasepsiyonun bir kombinasyonu) yıllık 8397 preterm doğum, 3725 doğum kusuru ve 1897 perinatal ölümü önleyebileceğini gösterdi. Ayrıca, teşhis edilmemiş diyabeti olan tahmini 18.723 kadına daha önce bahsedilen gebelik öncesi bakım türlerinin sağlanması, yılda 2267 preterm doğum, 1006 kusurlu doğum ve 505 perinatal ölümü önleyebileceği gösterdi (45).

Üreme çağındaki kadınlar için, ilişkili risk faktörlerinin klinik değerlendirmesi ve önerilen taramanın sağlanması, teşhis edilmemiş diyabeti belirleyebilir. Üreme çağındaki kadınlar, sağlıklı bir kiloya ulaşmak, haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite yapmak ve kendilerini diyabet geliştirme veya kötüleştirme riskine sokabilecek diğer davranışların değerlendirmek için klinisyenlerle birlikte çalışabilir.

Üreme çağındaki diyabetli kadınlar için, bir sağlık uzmanına danışmak, hamileliği uygun şekilde planlamak için bir fırsattır çünkü gebe kalma sırasındaki zayıf glikoz kontrolü ve muhtemelen erken gebelik, konjenital anomaliler ve ölü doğum riskini artırır.

Gebeliği geciktirmek veya hamileliği önlemek isteyen diyabetli kadınlar için, 2016 ABD Doğum Kontrolü Kullanımına İlişkin Tıbbi Uygunluk Kriterleri, diyabet dahil olmak üzere belirli özelliklere veya tıbbi durumlara sahip kadın ve erkekler tarafından belirli doğum kontrol yöntemlerinin kullanılmasına yönelik öneriler sağlar (43).

2.1.8.2.Gebelik Döneminde Yaklaşım: Diyet değişikliği, fiziksel aktivite ve kilo yönetimini içeren yaşam tarzı değişikliği, GDM yönetiminin temel bileşenleridir. Bu stratejinin, ADA kriterleri kullanılarak teşhis konulan kadınların %70-85 kadarında kan şekeri hedeflerine ulaşmak için yeterli olabileceği tahmin edilmektedir (46).

Gestasyonel kilo alımı hedefi, maternal ve fetal sonuçları optimize etmek için bireysel olarak belirlenmelidir. Randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizi, diyetle müdahalenin kontrol gruplarına oranla ortalama anne açlık glikozundaki (13 çalışma; 4.07 mg/dl, %95 GA 7.58 ila 0.57, $P = 0.02$) ve postprandial glikozdaki (9 çalışma; 7.78 mg/dl, %95 GA 12.27 ila 3.29, $P = 0.0007$) iyileşmelerle, farmakolojik tedaviye ihtiyacın azalması ile ilişkili olduğunu bildirdi. (RR 0.49, %95 GA 0.27-0.88, $P = 0.02$). (47) Ortalama doğum ağırlığında (170,62 g, %95 GA 333,64 - 7,60, $P = 0.04$) ve makrozomi oranlarında (RR 0.49, %95 GA 0.27-0.88, $P = 0.02$) azalma da gözlemlendi. Yaşam tarzı değişikliğini olağan bakım veya tek başına diyetle karşılaştıran bir Cochrane incelemesi, değişikliğin, gebelik yaşına göre büyük (LGA) olma riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu buldu (RR 0.6, %95 GA 0.5-0.71). Yaşam tarzı değişikliği ile ilişkili diğer olumlu bulgular, annenin doğum sonrası kilo hedeflerine ulaşma olasılığının artması ve yeni doğan yağlanması azalmasını içeriyordu. Kombine diyet ve egzersiz müdahalelerinin GDM'yi önlemedeki rolünü değerlendiren başka bir Cochrane çalışması, istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bu stratejiyle GDM riskinde azalma eğilimi bildirdi (RR 0.85, %95 GA 0.71–1.01) (11).

2.1.8.2.1.Glisemik kontrol hedefleri: GDM'li kadınların, açlık ve yemekten 1-2 saat sonra tokluk kan şekeri düzeylerini kendi kendilerine izlemeleri önerilir. Glikoz hedefleri uluslararası klavuzlara göre değişir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), açlık glikoz değerlerinin $<95\text{mg/dl}$ (5.3mmol/l -1) 1 saatlik yemek sonrası glikoz

<140mgdl-1 (7.8mmoll -1) veya 2 saatlik postprandial glikoz <120mgdl-1 (6.7mmoll -1) ve ölçülürse, HbA1c seviyelerinin <%6 olmasını önermektedir. Başlangıçta, günlük 3 ana öğünde postprandial ve preprandial kan şekeri ölçümü yapılması önerilir. Eğer glisemik hedefler, yaşam tarzı değişikliklerine başladıktan sonraki 2 hafta içinde kolayca elde edilirse, kan şekeri ölçümü değerler hedefler dahiline olduğu sürece haftada 2 kereye kadar düşürülebilir (47).

Spontan düşükler ve konjenital anomalilerden kaçınmak için gebelik öncesi HbA1c hedefi ciddi hipoglisemi olmadan mümkün olduğu kadar normal değerlere yakın olmalıdır. Stabil ve kabul edilebilir glisemi değerlerine ulaşana kadar efektif doğum kontrolü sağlanmalıdır. İlk trimesterda başlayıp gebelik boyunca devam eden en mükemmel glisemik kontrol, en düşük maternal, fetal ve neonatal komplikasyon oranını sağlar. Normal glisemi düzey yakalamak ve önemli hipoglisemiden kaçınmak için en uygun yaklaşım geliştirilmeli ve uygulanmalıdır. Gebelik boyunca optimal glisemik hedefler yemek öncesi, uyku zamanı ve gece glikoz değeri 60-99 mg / dl, pik postprandial glikoz 100-129 mg /dl, günlük ortalama glikoz değeri 110 mg /dl ve HbA1c değeri 6.0 olmalıdır. Daha yüksek glikoz değeri hedefleri hipoglisemi farkında olmayan veya yoğun yönetimle baş edemeyen hastalarda hedeflenebilir (48).

2.1.8.2.2. Beslenme ve vitamin/mineral desteği: Fazla kilo alımından kaçınmak ve postprandiial hiperglisemiden kaçınmak için %20 protein, %40 yağ, %33-40 oranında karbonhidrat içeren (basit karbonhidrat yerine kompleks karbonhidrat içeren) diyetler, önerilir (49,50).

Kalori alımını 3 ana öğün ve 2 ya da 3 ara öğün şeklinde bölmek postprandial glikoz dalgalanmalarını önlemede yardımcı olur. Biri açlık diğerleri postprandial 1 ya da 2. Saat olacak şekilde günde 4 kere kan glikoz seviyesi ölçülmesi önerilir (21).

GDM'li kadınlarda gebelikte alınması önerilen kilo miktarı normal glikoz toleransı (NGTP) olan gebeliklerle aynıdır. Gestasyonel kilo alımı (GWG) fetüsün büyüme ve gelişmesini sağlamalıdır. Kilo alımı önerileri ülkeden ülkeye göre farklılık gösterir. Ancak birçok ülke Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından 1990 yılında yapılan ve 2009 yılında gebelik öncesi Vücut Kitle İndeksi'ne (VKİ) dayalı olarak güncellenen önerileri baz alır (51).

Obez, fazla kilolu ve sağlıklı kilolu kadınlar için, IOM, sırasıyla haftalık maksimum 220g, 280g ve 420g kilo alımını önerir. Obez kadınlar için daha da düşük kilo alımının daha güvenli olduğuna ve daha ideal fetal büyümesini sağladığını gösteren

kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle birçok klinisyen kilo alımını düzenleyen diyetleri ve GDM teşhisi alan kadınlarda kilo verilmesini önerir. Haftalık kilo alımı önerileri takip etmek için anne GDM teşhisinden sonra sık aralıklarla dikkatlice izlenmelidir (52). Tekil gebelikte toplam kilo alımı için öneriler tablo8’de gösterildi.

Tablo 8. Tekil gebelikte toplam kilo alımı için öneriler (47)

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

*VKİ: vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksine göre günlük alınması gereken kalori miktarı tablo 9’da tabloda özetlenmiştir.

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

*VKİ, vücut kitle indeksi

Tablo 10. GDM için uluslararası organizasyonların beslenme hedefleri

Organizasyon	GDM için Genel Öneriler	Karbonhidrat Önerileri
ADA*	– Yiyecek planı, Diyet Referans Alımları rehberliğinde bir beslenme değerlendirmesine dayanmalıdır.	– Tüm gebeler en az 175 gr toplam Kh ve 28 gr lif tüketmelidir. – GDM'li gebeler için, Kh miktarı ve türü kan şekeri üzerindeki etkileri takip edilmelidir.
FIGO*	– Kalori alımı gebelik öncesi VKİ ve istenen kilo artışına göre hesaplanmalıdır. – Kalori alımı %30 azaltılabilir ancak 1600-1800 kcal/gün altına düşürülmemelidir. – Diyabetik nefropatili kadınlar için, protein 0,6-0,8 gr/kg ideal vücut ağırlığına düşürülebilir.	– Kh alımı günde en az 175 gr olmalıdır. – Kh alımı toplam kalorinin %35-45'i ile sınırlandırılmalıdır. – Üç küçük-orta büyüklükte öğün ve 2-4 atıştırma olarak dağıtılmalıdır.
Endokrin Derneği (53)	– GDM olan tüm gebelerde, gerekli besin gereksinimlerini eksiltmeden istenen glisemik kontrol sağlanmalıdır.	– Kh alımı, toplam kalorinin %35-45'i ile sınırlandırılmalıdır. – 3 küçük-orta boy öğünde ve bir akşam atıştırması dâhil

		2-4 ara öğünde olacak şekilde planlanmalıdır.
ACOG*	– Günde üç ana öğün ve iki-üç ara öğün yapılması ve sağlıklı ve kontrollü kilo alımı önerilir.	–Postprandial hiperglisemi riskinin daha düşük olması ve insülin direncinde azaltma faydalarından dolayı basit yerine kompleks Kh önerilir.
NICE*	– GDM’li tüm kadınların bir diyetisyene yönlendirilmesi önerilir.	–Yüksek Kh’li olanların azaltılarak yerine düşük Kh’li yiyeceklerin tüketilmesi önerilir.
Diabetes Canada (54)	– GDM’li kadınlara sağlıklı diyet konusunda bilgilendirilme yapılması önerilir.	–Günde en az 175 gr 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’li olanların azaltılarak yerine düşük Kh’li olan yiyeceklerin tüketilmesi önerilir.
AAND*	–Beslenme uzmanları tarafından bireysel beslenme reçetesini ve beslenme danışmanlığını içeren Tıbbi Beslenme Terapisi sağlamalıdır.	– Tüm gebeler en az 157 gr Kh ve 28 gr lif tüketmelidir. –Kh miktarı ve türü beslenme değerlendirmesi, tedavi hedefleri, kan şekeri yanıtı ve hasta ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir. – Üç öğün ve 2 veya daha fazla atıştırma yapılarak Kh alımı gün içine dağıtılmalıdır.

TEMD*	– Tanıdan itibaren beslenme danışmanlığı verilmelidir. – Gebelikteki kilo artışının gebelik öncesindeki VKİ'ne göre belirlenmesi ve uygun ağırlık artışını 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 gr/gün olmalıdır. –Sabah glikoza tolerans azalmış olduğundan kahvaltıda ≤45 gr Kh önerilir.
--------------	---	---

* AAND, American Academy of Nutrition and Dietetics (55); ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists (56); ADA, American Diabetes Association (57); FİGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics (58); Kh, karbonhidrat; NICE, National Institute for Health and Care Excellence (19); TEMD, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (59); VKİ, vücut kitle indeksi

Gebelikte yeterli kilo artışını sağlayacak enerji alımı sağlanmalı; kalsiyum (1200 mg/gün), iyot 100-150 µg/gün verilmelidir. T.C. Sağlık Bakanlığı, uygulanmaması gereken durumlar hariç tüm gebelere gebeliğin 12. haftasından başlayıp doğumdan sonra da 6 ay devam edecek şekilde toplam 12 ay boyunca 1200 IU/gün D vitamini desteği verilmesini, ayrıca gebeliğin 12. haftasından başlanarak doğumdan sonra da 3 ay devam edecek şekilde toplam 9 ay 40-60 mg/gün elementer demir desteğini önermektedir. Yine kılavuzlara göre gebelik öncesinde 5 mg/gün dozunda başlanmış olan folik asit 12. haftadan itibaren 0,4-1 mg/gün dozuna indirilerek devam edilmelidir. (60). Güncel rehberlere göre gebelikte vitamin ve mineral desteği tablo 11 ve 12'de özetendi.

Tablo11. Güncel Rehberlere Göre Gebelikte Vitamin Desteği (61)

	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 200IU önerilir.	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir.
ACOG		.		Standart doğum öncesi vitamin dozunda rutin takviye yapılmasını önermektedir.	
RCOG	Gebelik sırasında önermemektedir.	Gebelikte rutin olarak önerilmemektedir	Düşük dozda vitamin C ve E içeren multivitamin önermektedir.		Düşük dozda vitamin C ve E içeren multivitamin önermektedir.
IOM				600IU D vitamini desteğini, eksiklik görülen gebelerde 4000IU'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 1200IU (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

Tablo12. Günce Rehberlere Göre Gebelikte Mineral Desteği (61)

	Kalsiyum	İyot	Demir	Folik Asit	Çinko
WHO	Beslenmede yetersiz düzeyde kalsiyum alımına sahip popülasyonlarda, 1.5-2 gr 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 dördüncü ayda (2. Trimester) 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 400mcg/gün folik asit desteği önermektedir.	

*WHO: World Health Organisation, FAO: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü, TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

2.1.8.2.3. Egzersiz: Geçmişte, çoğu hamile kadın güvenli bir gebelik geçirmek ve fetüsün sağlıklı büyümesi için fiziksel olarak aktif olmaktan ve egzersiz yapmaktan çekinirlerdi. ACOG 1985'te hamile kadınlar için fiziksel aktivite kılavuzunu yayınladı. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, kılavuzlar o dönemde mevcut olan sınırlı kanıta dayalı araştırma verilerinden oluşturuldu ve hem annenin hem de fetüsün riskini en aza indirmek için hamilelik sırasında egzersizin türünü, yoğunluğunu ve süresini sıkı bir

şekilde kısıtladı. 1994'te, ACOG önerilerini 'herhangi bir kontra endikasyon yokluğunda hamilelerin egzersize orta yoğunlukta, günlük 30 dk ve haftada en az 3 gün olacak şekilde devam edebilirler' olarak değiştirdi (62).

Gebelikte vücudun ağırlık merkezi öne doğru ilerler ve bu da kötü postür kontrolüne sebep olur ve bu durum fiziksel performansı etkiler. Tempolu yürüyüş, yüzme, suda jimnastik, doğa yürüyüşü, koşu, merdiven inmek ve çıkmak, aerobik dans, bisiklete binme, kürek çekme, paten yapma ve ip atlama gibi büyük kas gruplarını ve ritmik ve dinamik eforu içeren fiziksel aktiviteler hamile kadınlar için uygundur (63–65). Yürüyüş, yüzme/ suda jimnastik gibi hafif sporlar doğuma kadar yapılabilir. Ağır sporlardan ve futbol, at binme gibi karnın üzerine düşme riski olan sporlardan uzak durulmalıdır. Tüple dalış fetal kanda hava kabarcıklarına sebep olabileceğinden yapılmamalıdır.

Fiziksel egzersiz ile peramtür doğum veya herhangi başka gebelik veya doğum yan etkisiyle ilişkisi bulunmamaktadır, aksine egzersizin kardiyovasküler risk, preeklampsi ve sezaryen doğum riskini azalttığı gösterildi. Danimarka Ulusal Doğum Grubu'nun 87.232 tekil gebelikte yaptığı bir araştırma, fiziksel aktivite ve egzersizin erken doğumu önleyebileceğini gösterdi (62).

GEBELİKTE EGZERİZİN KESİN KONTRAENDİKE OLDUĞU DURUMLAR (65) :

- Hemodinamik açıdan anlamlı kalp hastalığı
- Restriktif akciğer hastalığı
- Servikal yetersizlik / serklaj
- Prematür riski olan çoğul gebelikler
- Devam eden 2. Veya 3. Trimester kanamaları
- 26. Gestasyonel haftasından sonraki plasenta previa
- Mevcut hamilelikte prematür doğum
- Rüptüre membran
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon

AEROBİK EGZERSİZ İÇİN RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR (65,66) (her egzersizde doktor veya ebe eşlik etmeli)

- Ciddi anemi
- Maternal kardiyak aritmi
- Kronik bronşit
- Kötü kontrollü tip 1 DM
- Aşırı morbid obez
- Aşırı zayıf (VKİ <12)
- Aşırı sedanter yaşam tarzı hikâyesi
- Var olan gebelikte intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR)
- Kötü kontrollü hipertansiyon /preeklampsi
- Ortopedik kısıtlamalar
- Kötü kontrollü nöbet varlığı
- Kötü kontrolü tiroid hastalığı
- Ağır sigara içmek

EGZERSİZİN SONLANDIRILMASI GEREKEN DURUMLAR (65)

- Vajinal kanama
- Egzersiz öncesi dispne
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Göğüs ağrısı
- Kas güçsüzlüğü
- Baldır ağrısı / şişmesi (tromboflebit ekarte edilmeli)
- Preterm doğum
- Bebek hareketlerinde azalma
- Amniotik sıvı sızıntısı

2.1.8.2.4. Medikal Tedavi: Yaşam tarzı değişikliği ile kan şekeri hedeflerine ulaşılamazsa, glikozu düşürmek için ekstra bir tedavi eklenmesi gerekir. İnsülin ABD ve Kanada'da GDM için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak önerilirken, glikoz seviyeleri belirgin bir şekilde yükselmediği sürece UK'de oral tedavi ilk olarak önerilir (11). ADA insülini ilk tedavi seçeneği olarak sunarken, ACOG insülin ve oral tedaviyi

ilk tedavi seçeneği olarak eşit etkinlikte görür (30,67). Hangi eşik değerin üzerinde hangi tedavinin kullanılacağı uygulayıcının tercihinine bağlıdır. İlaçları başlatmak için olması gereken eşik değeri, 2 haftalık bir dönemde aynı öğünden sonra, ikiden daha fazla hedef glikoz değerinin 10mg/dl üzerinde olması veya belirli bir haftadaki değerlerin %50sinin hedef glikoz değerlerinin üzerinde olması, 2 haftalık bir süre içerisinde açlık glikozun iki veya daha fazla kez 90 mg /dl fazla olması ya da 1 saatlik yemek sonrası glikoz değerinin 120 mg/dl den yüksek olmasıdır (21,68).

Gerektiğinde insülin en hızlı glikoz kontrolünü sağlar. İnsülin günlük total dozu hastanın kilosuna göre kg başına 0.7 ve 1 ünite olarak başlanabilir (48). İnsülin tipik olarak günlük multiple enjeksiyonlar şeklinde uygulanırken, ABD 'de sürekli cilt altı insülin infüzyonu ulusal tavsiyelerinde potansiyel bir alternatif olarak kabul edilir (46). Obez kadınlar daha yüksek insülin dozu oranına gerek duyabilir ve gebelikte insülin ihtiyacı 2 ya da 3 katına çıkabilir. Eğer hem açlık hem de postprandiyal glikoz değerleri hedeflenen değerlerin üzerindeyse günlük ihtiyaç duyulan dozun yarısı uzun etkili basal insülin ve diğer yarısı hızlı etkili insülin olarak verilebilir. Hızlı etkili insülin üç öğün arasında bölünür ve tercihen hastaya göre insülin/karbonhidrat oranına göre dozu ayarlanır (örneğin, 15 g karbonhidrat başına bir birim hızlı etkili insülin.). Bazal insülin genellikle gebelikte kullanılır ve tipik olarak günde 1 kere olacak şekilde dozu ayarlanır. Uzun etkili insülin analogları olan detemir ve glargine kullanılır. Bunlar neutral protamine hagedron (NPH) gibi diğer uzun etkililere göre daha az hipoglisemiye neden olurlar (53). Glargine insülin benzeri büyüme faktörü reseptörüne afinitesi yüksektir ve bu nedenle teoride gebelikte yan etkilere sebep olabileceği düşünülür ama bugüne kadar herhangi bir yan etkisi gözlemlenmedi. Glargine ile alakalı bu yan etki bulgularının yetersizliği nedeniyle pregestasyonel diyabeti olan ve glargine kullanan kadınlar gebeliğinde de glargine ile devam edebilir ancak gebelikte basal insüline NPH veya detemir ile başlanması önerilir. NPH insülin diğer analoglara göre daha ucuzdur ancak ilk dozdan sonra 6-7 saat içerisinde pik seviyeye ulaşmasından dolayı hipoglisemiye neden olabilir (21).

Gebelikte kullanılan kısa etkili insülin analogları olan lispro ve aspartın yerini, yemekten kısa bir süre sonra etki göstermesi ve daha kısa etkisi olması ve bu sayede daha iyi postprandiyal glikoz kontrolü sağlaması ve iki yemek arası daha az hipoglisemiye sebep olması nedeniyle regular insülin aldı. İnsülin doz ayarlaması kişiye özel olmalıdır ve ihtiyaç oldukça ayarlanmalıdır. Tablo 13'te insülin çeşitleri gösterildi.

Tablo 13. İnsülin çeşitleri ve gebelik kategorileri (21)

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 (önceki C)
Glarjin U-300	>6 s	-	24 s	Veri yok (önceki C)
Degludec U-100 ve U-200	1 s	-	42 s	C

* NPH: Nötral protamin Hagedorn.

İnsülin dozu hesaplama örneği Şekil 5'te şematize edilmektedir.

70 kg bir vaka için: Günlük insülin ihtiyacı $70\text{kg} \times 0.7 = 48 \text{ Ü}$			
Sabah 8	} Kısa etkili	Sabah 12	} NPH/Uzun etkili
Öğlen 8		Akşam 12	
Akşam 8			

Şekil 5. İnsülin dozu hesaplama örneği

TEMĐ önerilerine göre GDM’de insülin tedavi şeması tablo 14’te gösterilmektedir.

Tablo 14. TEMĐ önerilerine göre GDM’de insülin tedavi şeması (59)

APG (mg/dl)	1. Saat PG (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	>180	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

* APG: Açlık plazma glikoz, 1. Saat PG: Öğüne başladıktan 1 saat sonra plazma glikoz, NPH: Nötral Protamin Hagedorn.

Metformin ve glyburide gebelikte kullanılan 2 oral ajandır. Her ikisi de gebelikte kategori B olmak üzere GDM'de kısa vadeli güvenlik ile etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak ikisin de USA Food and Drug Administration (FDA) tarafından bu endikasyon için onay almadı. Yapılan randomize çalışmalarda ve gözlemsel çalışmalarda oral antidiyabetik kullanan ve insülin kullanan gebeler arasında maternal glikoz seviyeleri açısından bir fark bulunamadı. Meta-analiz, insüline kıyasla gliburit veya metformin kullanımında olumsuz anne sonuçlarında bir artış olduğuna dair tutarlı bir kanıt göstermedi (67). Bu iki ajan da plasentadan geçebildiği ve uzun dönemde güvenliğine dair veri elimizde bulunmadığı için ADA ve ACOG tarafından bu oral ajanların reçetelenmesinden önce danışılması önerilmektedir.

Sulfonilüre olan glyburide insülin sekresyonunu pankreatik beta hücresi adenosin trifosfat kalsiyum kanal reseptörlerine bağlanarak artırır. Bu yüzden sulfa alerjisi olanlarda kullanılmamalıdır. Glyburide genelde günlük 2.5-20 mg olacak şekilde bölünmüş dozlarda başlanır. Glyburide kullanan kadınların yaklaşık %20-40 ında hedef glikoz değerine ulaşabilmek için tedaviye insülin eklenmesi gerekir (67).

Glyburid plasentayı düşük konsantrasyonlarda geçiyor gibi görünse de, plasental glikoz taşıyıcı ekspresyonunu değiştirme kabiliyetine ilişkin endişeler ortaya çıkmış ve uzun vadede fetal insülin üretiminin artmasına ve beta hücre yorgunluğuna yol açma potansiyeli vardır (69).

Metformin biguaniddir ve karaciğerde glukoneogenezisi düşürüp periferik dokularda glikoz alımını arttırarak etki gösterir. Diyare gibi gastrointestinal sistem yan etkilerinden dolayı yemekle beraber günlük 500 mg dozunda başlanır ve eğer tolere edilebiliyorsa günlük 2500 mg a kadar çıkabilir (yemeklerle beraber bölünmüş dozlar halinde alınır). MiG çalışmasında metformin kullanan kadınların yarısının hedef glikoz değere ulaşmak için insülin ihtiyacı olduğunu gösterdi (21). Metformin plasentayı kolayca geçer ve fetal ve maternal dolaşımında benzer plazma konsantrasyonları gözlemlendi (70).

Glyburide ve metformini kıyaslayan randomize kontrolü bir çalışmada %35 metformin kullanan kadınların ,%16 glyburide kullanan kadınların insüline ihtiyaç duydukları gösterildi. Bu da glyburide in metformine göre daha üstün olabileceğini gösterdi (21).2015'te yapılan bir metanaliz metforminin glyburide kıyasla daha az kilo alımı, doğum kilosunun azalması, makrozomi oranlarının azalması gibi daha üstün sonuçlarla ilişkili olduğu gösterildi. Ancak, bu bulgu sadece iki randomize denemeye dayanıyordu.

Intrauterin metformin ve glyburide maruz kalmanın uzun vadeli etkileri bilinmemektedir (71).

2.1.8.3. Doğum Sırasında ve Postpartum Dönemde Yaklaşım: Uzmanlar komplike olmayan GDM'li kadınlarda gebeliklerin terme kadar tamamlanmasını ve 38. gebelik haftasında doğumu önermektedir. Kılavuzlar GDM'nin doğum şeklini belirlemede tek başına bir faktör olmadığını belirtmektedir (72,73). American College of Obstetricians and Gynecologists ve Society for Maternal Fetal Medicine, gestasyonel yaş ve doğum zamanlaması terminolojisi için yeni öneriler önerdiler. İyi kontrollü pregestasyonel veya gestasyonel diyabette geç preterm veya erken preterm – 39. Gestasyonel haftasını doldurmamış – doğum endike değildir.

Kötü kontrollü diyabeti olan kadınlarda, hastaya göre kişiselleştirilmiş, geç preterm veya erken preterm – 38 hafta 6 gün gestasyonel yaştan önce – doğum planlaması önerilir. Pregestasyonel diyabet olan kadınlarda eğer vasküler komplikasyonlar da varsa erken term veya term (38-39 hafta+ 6 gün) doğum planlaması

önerilir (Tablo 15). Ancak pratikte bu gebelik yaşlarına ulaşmak zor olabilir. Ayrıca, bu tavsiyelerde GDM'li tüm kadınlar için glisemik profiller ve düzenli kardiyotokografi dahil olmak üzere optimal maternal ve fetal izlemenin 7/24 mevcudiyeti, erişilebilir ve karşılanabilir olmalıdır (74).

Doğum esnasında maternal glikoz düzeyinin 4 and 8 mmol l1 arasında tutulması önerilir (41). Daha yüksek maternal kan şekeri seviyelerinde neonatal hipoglisemi daha sık ortaya çıkar. Doğum esnasındaki bir kadına hipoglisemiye önlemek için %5 dextroz solüsyonu verilebilir (örn. her 24 saatte bir 500-1000 ml) ve her 500 ml intravenöz solüsyona sabit miktarda kısa etkili insülin (8 Ü) eklenebilir veya alternatif olarak, her saatte bir veya iki saatte bir glikoz seviyeleri ölçülüp hipoglisemide ise glikoz infüzyonu arttırılabilir veya hiperglisemide ise (>8 mmol l1) düşük doz kısa etkili analog insülin enjekte edilebilir.

Doğumdan sonra insülin gereksinimi keskin bir şekilde düşer ve hipoglisemiye önlemek için insülin dozunun doğum öncesi dozun %25-40'ına düşürülmesi önemlidir. Bu, yemek yemeyen veya uzun süre yemek yemelerine izin verilmeyen sezaryen sonrası kadınlarda daha önemlidir. Mümkün olduğunca uyarılması gereken emzirme, insülin gereksinimini daha da düşürür ve hipoglisemiye önlemek için gerekirse insülin dozu daha da azaltılır. İnsülin analogları emzirmede güvenle kullanılabilir (75).

Tablo 15. GDM'de doğumun zamanlamasını etkileyen faktörler (74)

Faktörler	Doğum için Tercih Edilen Gebelik Haftası	
	<39 gebelik haftası	≥39 gebelik haftası
Geçmiş Obstetrik Faktörler	•Geçmiş gebelik kaybı •Geçmiş term IUÖ •Makrozomi •Sezaryen öyküsü	•Kötü obstetrik geçmişin olmaması
Mevcut Obstetrik Faktörler	•Fetal hareket kaybı •Makrozomi (şüpheli fetal ağırlık ≥4000 gr) •IUGR •Riskli plasental gelişim	•Optimal fetomaternal sağlık

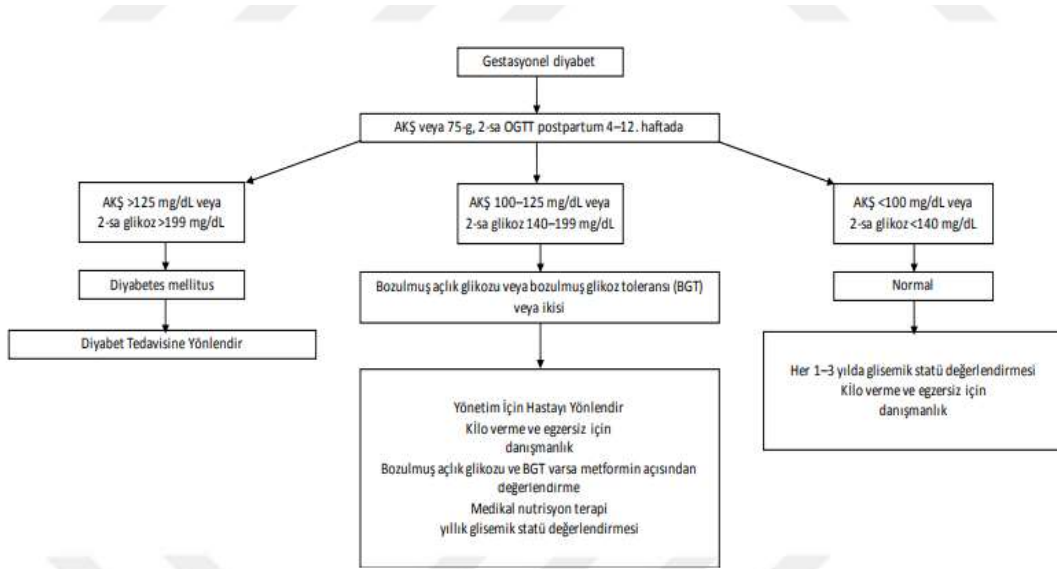
Medikal Faktörler	•Kontrolsüz DM •Retina komplikasyonları •Böbrek komplikasyonları •Riskli kardiyovasküler hastalıklar	•İyi kontrol edilen, komplike olmayan DM
Psikolojik Faktörler	•Hastanın erken LSCS talebi	•Hastanın erken doğum istememesi
Sosyal Faktörler	•Neonatoloji bakımının mevcudiyeti •AKT imkânının mevcudiyeti •Sık takip için gelememe durumu •Hastanın obstetrik / tıbbi bakım için uzun mesafelere seyahat etmesi	•Uzman neonatoloji bakımının eksikliği •AKT imkânının 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

2.1.9.Postnatal yönetim: GDM'nin karbonhidrat intoleransı doğumdan sonra sıklıkla düzelmesine rağmen, etkilenen kadınların yaklaşık üçte birinde doğum sonrası taramada diyabet veya bozulmuş glikoz metabolizması olacaktır.%15 ila %70 arasında kadının daha sonraki yaşamında diyabet (ağırlıklı olarak tip 2) geliştireceği tahmin edilmektedir (56). Başka bir çalışma, GDM öyküsü olan kadınların, GDM öyküsü olmayan kadınlara göre tip 2 diyabet geliştirme riskinin yedi kat daha fazla olduğunu gösterdi (76). Bu nedenle, diyabetli, bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı (IGT) olan kadınları belirlemek için GDM'si olan tüm kadınlara doğum sonrası 4-12. haftalarda tarama yapılması önerilir (46). Postpartum dönemde aşikâr diyabet tanısı için açlık plazma glukoz testi ve 75 g, 2 saatlik OGTT kullanılır. Açlık plazma glikoz testinin uygulanması daha kolay olmasına rağmen, anormal glikoz metabolizmasının diğer formlarını tespit etme konusunda hassasiyeti yoktur. T2DM veya bozulmuş glikoz toleransı için düzenli tarama HbA1c veya açlık glikozu ile 1 ila 3 yılda bir yapılmalıdır (11). OGTT, bozulmuş açlık glikoz seviyesini ve bozulmuş glikoz toleransını doğrulayabilir. Bu nedenle, Fifth International Workshop on Gestational Diabetes Mellitus, GDM'li kadınlara doğum sonrası dönemde 75 gr, 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir (56). Bu genellikle bir açlık plazma glikozu ölçümünü de içermelidir.

GDM'si olan tüm kadınlar birinci basamak hekimi ile takip edilmelidir. Ek olarak, bozulmuş açlık glikozu, IGT'si veya diyabeti olan kadınlar önleyici veya tıbbi tedavi için yönlendirilmelidir. Bozulmuş açlık glikozu veya IGT'si olan kadınlar, diyabet gelişme riskini azaltmak için yaşam tarzı değişikliğine ve farmakolojik müdahalelere yanıt verebilir. Bozulmuş glikoz toleransı ve önceki GDM'si olan 350 kadının dahil edildiği bir çalışmada, 10 yıllık takip süresi boyunca, yoğun yaşam tarzı değişikliği ve metformin, plaseboya kıyasla DM'ye ilerlemede belirgin azalma ile ilişkilendirildi (77). Bu temelde, Diabetes Kanada tarafından doğum sonrası taramada bozulmuş glikoz toleransı veya prediyabet olduğu belirlenen kadınlar için metformin eklenmiş veya eklenmemiş yoğun yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir (54).

ADA ve ACOG, gebeliğinde GDM'si olan ve doğum sonrası tarama testi sonuçları normal olan kadınlara 1-3 yılda bir tekrar testi önermektedir (46). Sonraki gebelikleri planlayan kadınlara, gebelikler arasında daha sık tarama yapılması, fertilizasyon öncesi anormal glikoz metabolizmasını saptayabilir ve gebelik öncesi glikoz kontrolünü sağlayabilir. Kadınlar, doğum uzmanları veya doğum bakım sağlayıcıları ile GDM geçmişlerini ve tarama ihtiyaçlarını danışmaya yönlendirilmelidir (56).



Şekil 3. Postpartum GDM Yönetimi Algoritması (56)

2.2. ISTHMIN-1 (ISM1)

Adipokinler asıl olarak adipoz dokuda parakrin veya otokrin şekilde lokal etki eden veya büyüme, gelişme, metabolizma ve doku yapılanmasını düzenlemek için endokrin yolla uzak organlara (örn. Kalp, akciğer, kemik, pankreas, beyin, karaciğer vs.) etki eden biyoaktif peptidlerdir (78). Ayrıca adipokinler yağ metabolizması, immunité, inflamasyon, vazoaktivite veya oksidatif stres gibi birçok patofizyolojik olayda görev alırlar (79–81).

Tarafsız sekresyon klonlama taraması yoluyla, ISM1 ilk olarak 2002'de *Xenopus* embriyolarının istmusunda belirgin ekspresyonuna göre salgılanan bir protein olarak tanımlandı (82).

ISM1 2021'de glikoz alımı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan matür kahverengi ve beyaz adipositlerde, ekspresyon verileriyle biyoinformatik analizleri birleştiren bir adipokin olarak tanımlandı (83).

ISM1, ISM1 ve ISM2 (Tail1 olarak da bilinir)' de içeren Isthmin gen ailesine aittir. ISM1 insanlarda 20. kromozom, ISM2 14q24.3 kromozomu üzerinde yer alır. Isthmin genlerinin her ikisi de TSR1 ve AMOP alanlarını içeren salgılanan proteinleri kodlamaktadır (15, 16). ISM1 vücudun farklı bölgelerinde bulunur ve metabolizma, immunizasyon, tümör genезis, hücre büyümesi ve endotel hücre geçirgenliği gibi birçok patofizyolojik olayda rol alır. ISM2 daha çok plasentada bulunur ve preeklampsi ve koryokarsinoma ile ilişkilidir (84).

Human ISM1 geni 20. Kromozom üzerinde yer alır ve 3 alfa-heliks ve 2 beta-tabaka içeren 499'luk aminoasitlik ~60 kDa proteini kodlar (16). Fare ISM1 geni 2. kromozomda yer alır ve tahmini protein ağırlığı 52 kDa olan 461 amino asitlik bir proteini kodlar. Ayrıca Liliana ve arkadaşları Clustal Omega analiziyle ISM1 ortologları arasında yüksek homoloji olduğunu gösterdiler. Özellikle fare ISM1 insanlarla %93 oranında özdeşlik paylaştığı gösterildi.

ISM1 proteini, bir amino (N)-terminal sinyal peptidinden (SP), merkez bölgede trombospondin tip 1 tekrarının (TSR) bir kopyasından ve MUC4 ve diğer proteinler bölgesinde korunmuş bir C-terminal adezyonla ilişkili alandan oluşur (AMOP). ISM1 in TSR ve AMOP alanları türler arasında yüksek oranda korunmaktadır. TSR alanı insan ve fare arasında %98 homoloji, fare ve zebra balığı veya fare ve *xenopus* arasında %87-88 homoloji ile yüksek oranda korunmaktadır. C-terminal AMOP bölgesi fare ve insan

arasında %99 homoloji gösterir ve %91 oranında xenopus ile ve %85 oranında zebra balığı ile birebir aynıdır (85).

ISM1 spesifik ekspresyon modeli nedeniyle uygun gelişme için önemli rol oynayabilir. Doğum sonrası ve yetişkinlik döneminde, ISM1 vücudun tüm bölgelerinde genişçe dağılır. Özellikle akciğerde bronş ve alveollerin epitelinde, ve beyinde cerebellum, cerebral korteks ve hipokampüste yüksek miktarda ekspresyon olur. Bunların yanında göz, böbrek, iskelet kası ve kalp gibi organlar da değişken miktarlarda ISM1 ekspresyon ederler (86). Diğer yandan insanlarda ve farelerde NK, NKT, ve Th17 hücreleri ile bağlantılı olabileceği düşünülür. ISM1 deri, mukozal doku ve seçilmiş lenfosit popülasyonları gibi immün bariyerler tarafından da üretilir (87). ISM1'in döngü seviyeleri, farelerde ve insanlarda beslenme ve metabolik değişiklikler tarafından fizyolojik olarak düzenlenir ve bu da ISM1'in bir adipokin olarak çeşitli patofizyolojik süreçlerde önemli bir rolü olduğunu düşündürür (83).



Şekil 4. Isthmın 1'in rol aldığı patofizyolojik olaylar (78)

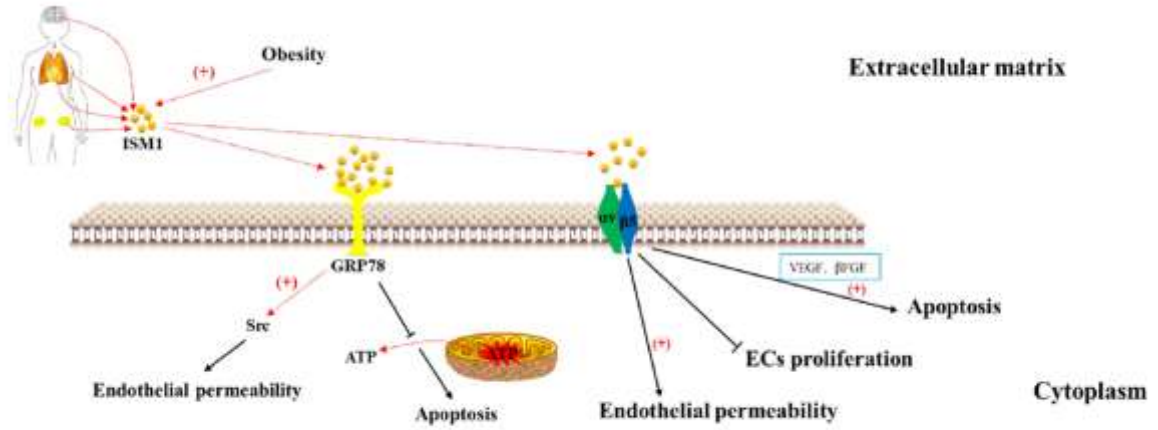
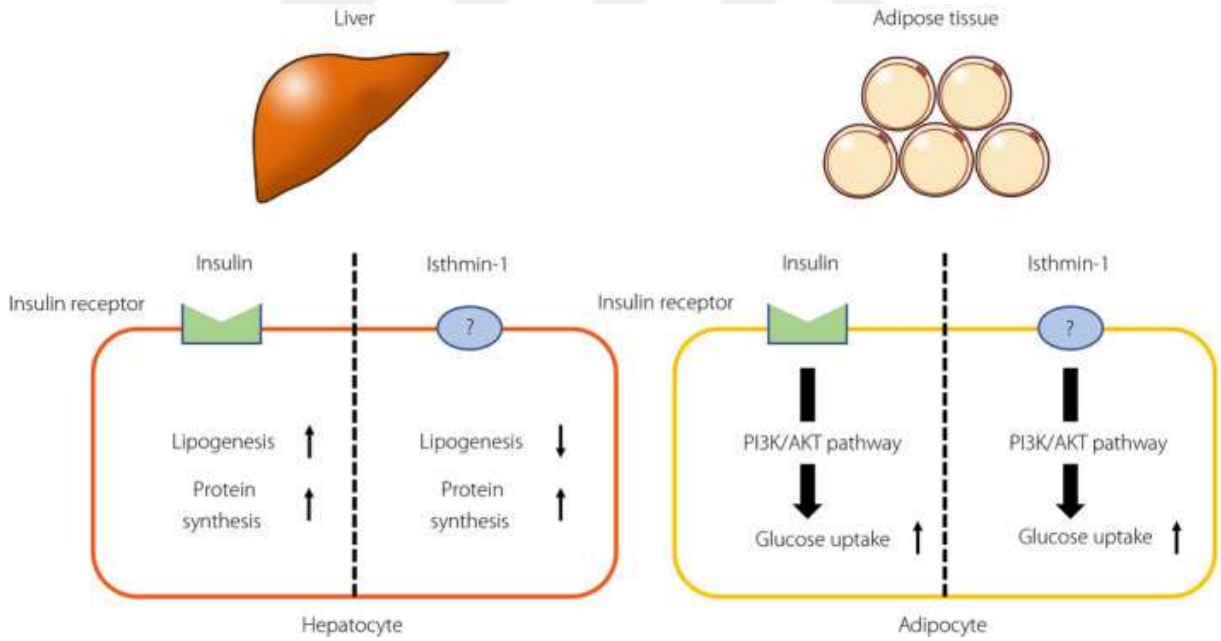


FIGURE 2
ISM1 binds to GRP78 and $\alpha v \beta 5$ integrin to induce apoptosis and promote endothelial permeability.

Şekil 5. ISM1, apoptozu indüklemek ve endotel geçirgenliğini desteklemek için GRP78 ve $\alpha v \beta 5$ integrine bağlanır (78)



Şekil 6. ISM1'in adipositlerde ve karaciğer dokusunda kullandığı yollar (93)

Adipositlerde ISM1, insüline benzer şekilde fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) - protein kinaz B (AKT) yolunu aktive ederek glikoz alımını artırır. İnsülin reseptörlerinden farklı, bilinmeyen bir reseptör tirozin kinaz ve insülin benzeri büyüme

faktörü 1 (IGF-1) rol oynuyor gibi görünmektedir. Hepatositlerde, ISM1 protein sentezini uyarır ve lipogenezi baskılar, oysa insülin her ikisini de uyarır.

ISM1 in bir adipokin olarak diyabetes mellitusda ve yağlı karaciğer hastalığında önemli bir rol oynadığı gösterildi. ISM1 in aşırı eksprese edilmiş veya devre dışı bırakılmış farelerde, glikoz toleransı yağ sentezi ile kıyaslandığında, Jiang ve arkadaşları ISM1 in adipoz dokuda glikoz alımını arttırırken hepatik dokuda yağ sentezini inhibe ettiğini gösterdiler (83). Bununla birlikte, az sayıda çalışma, insan hastalığında bir adipokin olarak ISM1'in terapötik potansiyelini değerlendirdi ve bu, yakın gelecekte ana araştırma hedefi olmalıdır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1/04/2022 ve 30/11/2022 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Hastalar

Çalışmamıza hastanemize başvurmuş, 24-28 gebelik haftasında 75 gr OGGT yapılmış ve GDM tanısı alan gebeler ile 75 gr OGTT yapılmış ve GDM tanısı almamış gebeler dahil edildi. Çalışmaya katılmak için uygun kriterlere sahip GDM tanısı alan 40 gebe çalışma grubunu ve GDM tanısı almamış 40 gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmada katılımcıları dışlama kriterleri

- 20 yaş altı, 40 yaş üstü gebeler,
- Çoğul gebeler veya gebeliği çoğul başlayıp tekil devam edenler,
- İn vitro fertilizasyon yöntemiyle gebe kalanlar,
- Pregestasyonel kronik hastalığı olanlar,
- Daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olanlar,
- Gebelik sırasında GDM dışında gebelik ile ilişkili herhangi bir hastalığı çıkan gebeler
- Sigara içen gebeler

3.3. Örneklem

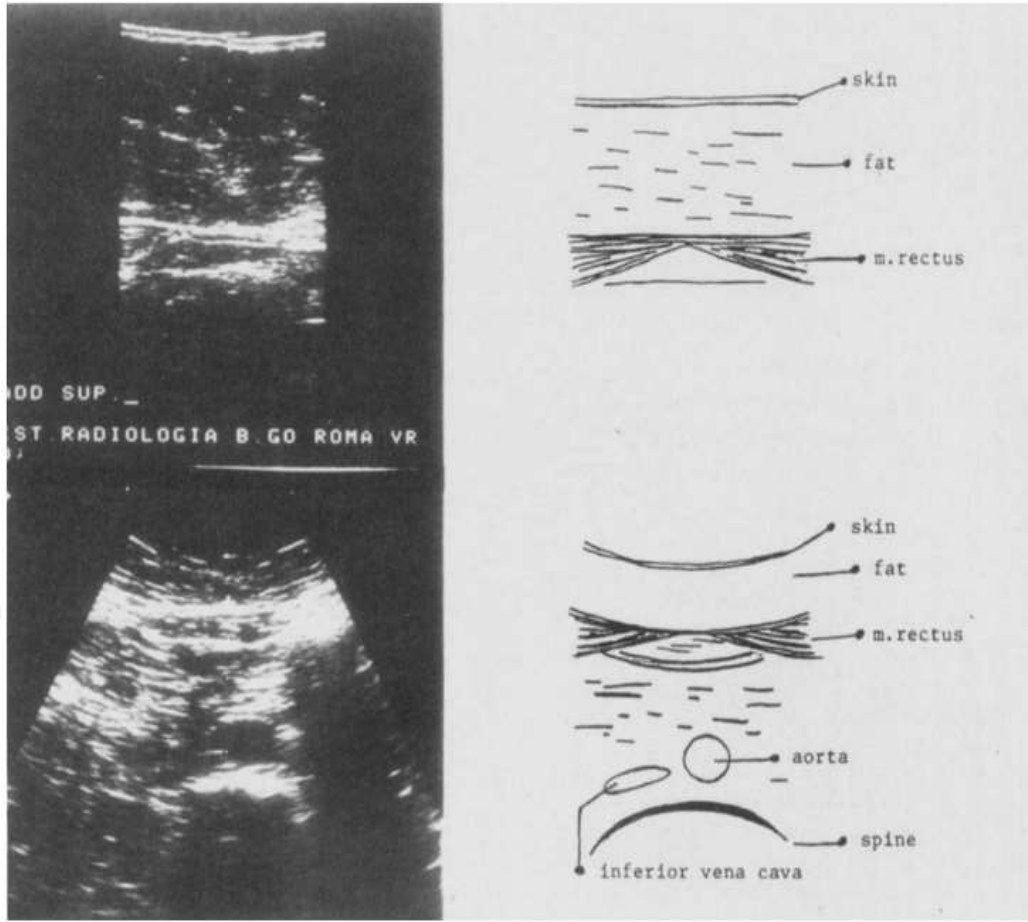
Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta$ ($\beta=II$. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d=0,62$) gözleneceği varsayılarak deney grubu için 40, kontrol grubu için 40 olması gerektiği saptandı.

3.4. Laboratuvar

Katılımcılardan ISM1 düzeyine bakmak için antikoagulan içermeyen tüplere sabah 8 saatlik açlıktan sonra yaklaşık 5 cc'lik kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 1000 devirde 20 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum ependorflara alındı ve -80 °C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma ve kontrol grubunda yeterli hasta sayısına ulaşıldığında kan örnekleri soğuk zincir eşliğinde ISM1 kitinin alındığı biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Tüm katılımcılardan alınan kan örneklerindeki ISM1 konsantrasyonları Enzyme-Linked Immunsorbent Assay (ELİSA) kullanılarak Human ISM1 (ISM1) ELİSAkiti (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. Wuhan, Hubei, China, Lot numarası: EH4520) ile çalışıldı. Çalışmada kullanılan ISM1 kiti için 15.625-1000pg/ml arasında bir ölçüm değeri ve 9.375pg/ml hassasiyet belirlendi. Katılımcılardan alınan serum örneklerinde Human ISM1 kiti ile ISM1 konsantrasyonları belirlendiğinde, ilk ham verilerde belirlenen absorbans değerlerinin bir kısmının en yüksek standart aralığın (1000pg/ml) üzerinde olduğu gözlemlendi. Bu nedenle serum örnekleri belirli bir oranda seyreltilerek ISM1 konsantrasyonları tekrar çalışıldı ve sonuçlar serum seyreltme oranlarına göre tekrar hesaplandı.

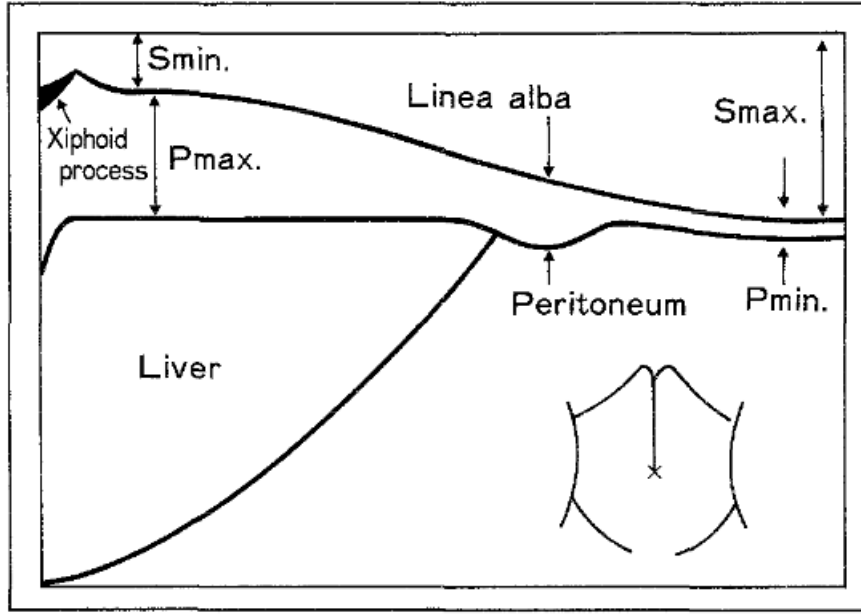
3.5. Görüntüleme ve Verilerin Kayıt Altına Alınması

Çalışmaya dahil edilen gebelerden 24-28. gebelik haftasında serum örneği alındıktan sonra eş zamanlı olarak transabdominal lineer prob ile subkutan adipoz doku (SAT) ve transabdominal konveks prob ile visseral adipoz doku (VAT) kalınlığı ölçüldü. Ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı ve Esaote MyLab™ Six (Esaote Biomedica S.P.A. , Genova, Italy) Cihazı kullanıldı. Ölçüm yapılmadan önce hasta anamnezi alındı, bel çevresi ölçülüp not edildi. Ardından muayene masasına supine pozisyonunda yatırıldı. Periumblikal subkutan adipoz doku kalınlığı xiphoid-umblikal çizgi üzerinde umblikusun 2 cm sol tarafından lineer prob yere 90 derece açı ile tutularak, cilt kalınlığı dahil edilmeden cilt ile linea alba arasındaki dikey mesafe ölçüldü. Ardından konveks prob kullanılarak yine aynı noktadan yere 90 derecelik açıyla cilt kalınlığı dahil olmayacak şekilde cilt ile rektus kası arasındaki yağ dokusu kalınlığı ölçüldü (88–90). Ölçümler Armellini ve ark. kullandığı yöntem baz alınarak yapıldı (91). Prob cilde bastırılmadan sadece temas edecek şekilde tutuldu. Ölçüm tekniği şekil 9'da gösterilmektedir.



Şekil 7. Periumblikal SAT ve VAT ölçüm tekniği

Preperitoneal SAT ve VAT ölçümü Suzuki ve ark. tanımladığı şekilde yapıldı (92). Ölçüm tekniği şekil 10’da gösterildi. Supine pozisyonda, lineer prob üst medyan karın bölgesindeki cilde dik tutuldu. Preperitoneal VAT ölçümü için ksifoid çıkıntının hemen altından linea alba ile karaciğer arası mesafe ölçüldü ve not edildi. Ardından prob sağa doğru kaydırıldı ve anterior aksiller çizgi hizasında yine yere 90 derece açıda tutularak preperitoneal SAT ölçümü için cilt kalınlığı dahil edilmeyecek şekilde cilt ile linea alba arası mesafe ölçüldü ve not edildi. Ölçümler sırasında prob ölçümleri etkilememesi açısından cilde bastırılmadı ve hasta nefesini tutarken ölçüm yapıldı.



Şekil 8. Preperitoneal SAT ve VAT ölçüm bölgeleri. Çalışmamızda Smax ve Pmax değerleri kullanıldı.

Hastaların gebelikleri boyunca gebelik komplikasyon durumları ve doğum sonrası neonatal sonuçları hem hastalar aranarak sözel olarak hem de hastanemiz hasta takip sistemi olan HİS (Health Information System) sistemi üzerinden takip edildi.

3.6. Etik İzin

Çalışmanın yapılması için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğumuz başvuru onaylandıktan sonra, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 16.03.2022 tarihinde B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/68 sayı numarası ile onay alındı (EKLER). Araştırmamız Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır. Katılımcılardan çalışmaya başlamadan önce aydınlatılmış onamları alındı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren iki grup

karşılaştırması için Independent t testi, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin tespiti için Sperman korelasyon analizi kullanıldı. Tanı koymadan etkinliğin ölçümü için ise Roc analizi kullanıldı. Ve anlamlılık bütün değerler için $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirilecektir.



4. BULGULAR

Çalışma grubu toplam 80 kişiden oluşmaktadır. Grup dağılımları %50,0'si (40) GDM olan, %50,0'si (40) GDM olmayan kişilerden oluşmaktadır. GDM olan grubun yaş ortalaması $30,9 \pm 5,1$ iken GDM olmayan grubun yaş ortalaması $28,3 \pm 5,0$ olarak tespit edildi. İki grup arasından yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0,123$). GDM olan grubun VKİ ortalaması 29,3 iken GDM olmayan grubun VKİ ortalaması 27,8 olarak bulundu. İki grup arasında VKİ ortalamalarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,163$). İki grubun gebelikte aldıkları kilolar karşılaştırıldı. GDM olan grubun ortalaması 6,3 olarak saptanırken GDM olmayan grubun ortalaması 6 olarak saptandı. İki grup arasında gebelikte alınan kilolar kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,720$). GDM olan grupta 19 kişide (%47,5) ailesel DM öyküsü saptanırken GDM olmayan grupta 19 kişide (%47,5) ailesel DM öyküsü varlığı saptandı ($p = 1,000$). Gebelik öncesi PCOS öyküsü GDM olan grupta 5 kişide (%12,5) , GDM olmayan grupta 4 kişide (%10) saptandı ($p = 0,723$). GDM olan ve GDM olmayan grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. GDM olan ve GDM olmayan grupların demografik özellikler açısından karşılaştırılması

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40		
	Ort $\pm$ Std	Ort $\pm$ Std	Test Değeri	p
Yaş(yıl)	30 $\pm$ 4,3	28 $\pm$ 5	1,559	0,123*
VKİ(kg/m²)	29 $\pm$ 3,6	27,8 $\pm$ 3,9	1,409	0,163*
Gebelikte Alınan Kilo (kg)	6,3 $\pm$ 3,5	6 $\pm$ 3,9	0,360	0,720*
	n(%)	n(%)	Test Değeri	p
Ailede DM Öyküsü				
Var	19 (47,5)	19 (47,5)	0,000	1,000**
Yok	21 (52,5)	21 (52,5)		
PCOS Öyküsü				
Var	5 (12,5)	4 (10)	0,125	0,723**
Yok	35 (87,5)	36 (90)		

*Independent t Testi, **Ki-kare Testi, VKİ, vücut kitle indeksi; PCOS, polikistik over sendromu

GDM olan grup ve GDM olmayan grup arasında gravida ($p=0,079$) ve abort ($p=0,782$), nulliparite ve multiparite durumu ($p=0,065$), D&C ($p=0,494$) ve ektopik ($p=1,000$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Parite durumu açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,036$) (Tablo 17).

Tablo 17. GDM olan ve GDM olmayan grupların obstetrik öykü açısından karşılaştırma tablosu

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40		
	Med (IQR)	Med (IQR)	Test Değeri	p
Gravida	2 (2,5)	2 (2)	-1,756	0,079*
Parite	1 (2)	1 (1)	-2,100	0,036*
Abort	0 (0)	0 (0)	-0,276	0,782*
	n(%)	n(%)	Test Değeri	p
Parite				
Nullipar	11 (27,5)	19 (47,5)	3,413	0,065**
Multipar	29 (72,5)	21 (52,5)		
D&C				
Var	0 (0)	2 (5)	0,513	0,494**
Yok	40 (100)	38 (95)		
Ektopik				
Var	0 (0)	1 (2,5)	0,000	1,000**
Yok	40 (100)	39 (97,5)		

*Man Whitney U Testi, **Ki-kare Testi, D&C, dilatasyon küretaj

GDM olan grubun 75 gr OGTT 0. Saat ortalama kan glikoz değeri 94,3 iken GDM olmayan grubun 75 gr OGTT 0. Saat ortalama kan glikoz değeri 82,2 mg/dl olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında 75 gr OGTT 0. Saat değerleri arasında anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,000$). GDM olan grubun 75 gr OGTT 1. Saat ortalama kan glikoz değeri 171 iken GDM olmayan grubun 75 gr OGTT 1. Saat ortalama kan glikoz değeri 128,3 mg/dl olduğu saptandı. Her iki grup arasında 75 gr OGTT 1. Saat değerleri arasında anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,000$). GDM olan grubun 75 gr OGTT 2. Saat ortalama kan glikoz değeri 136,7 iken GDM olmayan grubun 75 gr OGTT 2. Saat ortalama kan glikoz değeri 102,1 olduğu saptandı. Her iki grup arasında 75 gr OGTT 2. Saat değerleri arasında anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,000$) (Tablo 18).

Tablo 18. GDM olan ve GDM olmayan grupların 75 gr OGTT sonuçları karşılaştırma tablosu

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40		
	Ort ± Std	Ort ± Std	Test Değeri	p
75 gr OGTT 0. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	94,3 ± 9,4	82,2 ± 5,6	7,044	0,000
75 gr OGTT 1. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	171,0 ± 35,5	128,3 ± 26,9	5,880	0,000
75 gr OGTT 2. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	136,7 ± 33,6	102,1 ± 18,8	5,561	0,000

Independent t Testi; OGTT, oral glikoz tolerans testi

GDM olan grubun medyan değerleri açlık insülini, açlık glikoz ve HOMA-IR parametreleri açısından GDM olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p = 0,001, p = 0,000, p = 0,000).

Her iki grup arasında bel çevresi ölçümü, preperitoneal SAT ölçümü, preperitoneal VAT ölçümü, periumblikal SAT ölçümü, periumblikal VAT ölçümü, total kolesterol, HDL, LDL, TG, Hs CRP ve HbA1c parametleri açısından benzerdi (p>0,05, hepsi için) (Tablo 19).

Tablo 19. GDM olan ve GDM olmayan grupların USG bulguları ve laboratuvar sonuçları karşılaştırma tablosu

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40			
	Ort ± Std* Med (IQR)**	Ort ± Std* Med (IQR)**	Test Değeri	p	
Bel Çevresi Ölçümü (cm)	105 ± 8,7	101,0 ± 7,6	-1,416	0,157	*
Preperitoneal SAT Ölçümü (mm)	17,6(6,2)	18,4 (7)	-0,496	0,620	**
Preperitoneal VAT Ölçümü (mm)	6,2 (1,9)	6,1 (3)	-0,188	0,851	**
Periumblikal SAT Ölçümü (mm)	22,4 ± 6,1	22 ± 6,5	-0,306	0,760	*
Priumblikal VAT Ölçümü (mm)	5,8 (2,7)	6 (3,2)	-0,919	0,358	**

Açlık İnsulini (µu/ml)	13,3 (7,4)	8,8 (7,4)	-3,320	0,001	**
Açlık glikoz (mg/dl)	77 (16)	66,5 (15,5)	-4,260	0,000	**
Total kolesterol (mg/dl)	230,4 ± 44,6	234 ± 30,9	-0,414	0,680	*
HDL (mg/dl)	69,1 ± 14,6	72,3 ± 16,8	-0,916	0,363	*
LDL (mg/dl)	122,6 ± 36,6	124,0 ± 28,2	-0,188	0,851	**
TG (mg/dl)	195,8 ± 77,4	188,2 ± 53,8	0,513	0,609	*
HsCRP (mg/l)	6,3 (6,4)	5,0 (7,4)	-0,260	0,795	**
HbA1c (%)	5 ± 0,5	5 ± 0,4	0,424	0,673	*
HOMA-IR	2,5 (1,6)	1,5 (1,2)	-4,075	0,000	**

* Independent t Testi, **Mann Whitney U Testi; SAT, subkutan yağ dokusu; VAT, visseral yağ dokusu

Her iki grup perinatal sonuçlar açısından karşılaştırıldığında; doğum haftası GDM olmayan grupta anlamlı olarak yüksek iken, doğum ağırlığı, GDM olan grupta daha yüksekti (p=0,009, p=0,028, sırasıyla). Yeni doğanın boyunun ölçümü her iki grupta benzerken, yeni doğan baş çevresi GDM olmayan grupta anlamlı olarak daha büyüktü (p = 0,312, p= 0,002). Her iki grubun 1. dakika Apgar skoru değeri benzerken, GDM olan grupta 5. dakika Apgar skoru anlamlı olarak daha büyüktü (p = 0,890, p = 0,028, sırasıyla). Gruplar neonatal komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında; neonatal hipoglisemi, respiratuar hastalık, hiperbilirubinemi, makrozomi ve YDYBÜ yatışı durumları incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,485; p=0,626; p=1,000; p=0,280; p=0,780; sırasıyla). Gruplar gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,412). Gebelik komplikasyonu olarak oligohidramnios, SGA/IUGR, preeklampsi/GHT, polihidramnios, preterm eylem, İUMF durumları incelendi ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,494, p=0,692, p=0,556, p=0,615, p=0,644, p=0,314, sırasıyla) (Tablo 20).

Tablo 20. GDM olan ve GDM olmayan grupların perinatal sonuçlar karşılaştırma tablosu

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40			
	Med (IQR)	Med (IQR)	Test Değeri	p	
Doğum haftası	38,0 (1,2)	38,8 (1,9)	-2,605	0,009	*
Doğum ağırlığı (gr)	3465 (512,5)	3172 (485)	-2,204	0,028	*
Doğum boyu (cm)	51 (3,5)	50 (2)	-1,011	0,312	*
Baş çevresi (cm)	33,5 (2)	35 (2)	-3,052	0,002	*
1. dk Apgar	8 (0)	8 (1)	-0,139	0,890	*
5. dk Apgar	10 (1)	9 (1)	-2,196	0,028	*
	n(%)	n(%)	Test Değeri	p	
Neonatal komplikasyon					
Var	9 (22,5)	6 (15)	0,650	0,420	**
Yok	31 (77,5)	34 (85)			
Neonatal hipoglisemi					
Var	2 (5)	0 (0)	0,487	0,485	**
Yok	38 (95)	40 (100)			
Respiratuvar Hastalık					
Var	3 (7,5)	2 (5)	0,237	0,626	**
Yok	37 (92,5)	38 (95)			
Hiperbilirubinemi					
Var	3 (7,5)	2 (5)	0,000	1,000	**
Yok	37 (92,5)	38 (95)			
Makrozomi					
Var	6 (15)	2 (5)	1,169	0,280	**
Yok	34 (85)	38 (95)			
Postpartum Ex					
Var	0 (0)	0 (0)	-	-	
Yok	40 (100)	40 (100)			
YBÜ Yatış					
Var	6 (15)	5 (12,5)	0,078	0,780	**
Yok	34 (85)	35 (87,5)			
Gebelik Komplikasyonu					
Var	10 (25)	7 (17,5)	0,672	0,412	**
Yok	30 (75)	33 (82,5)			
Oligohidroamnios					
Var	0 (0)	2 (5)	0,513	0,494	**
Yok	40 (100)	38 (95)			
SGA/IUGR					
Var	4 (10)	3 (7,5)	0,157	0,692	**

Yok	36 (90)	37 (92,5)			
Preeklamps/GHT					
Var	2 (5)	1 (2,5)	0,346	0,556	**
Yok	38 (95)	39 (97,5)			
Polihidroamnios					
Var	3 (7,5)	1 (2,5)	0,263	0,615	**
Yok	37 (92,5)	39 (97,5)			
Preterm Eylem					
Var	3 (7,5)	2 (5)	0,213	0,644	**
Yok	37 (92,5)	38 (95)			
İUMF					
Var	0 (0)	1 (2,5)	1,013	0,314	**
Yok	40 (100)	39 (97,5)			

*Mann Whitney U Testi; **Ki-kare Testi; YDYBÜ, yeni doğan yoğunbakım ünitesi; SGA, gebelik yaşına göre küçük bebek; IUGR, intrauterin gelişme kısıtlılığı; GHT, gestasyonel hipertansiyon; İUMF, in utero mort fetüs

ISM 1 için örnek alınan gebelik haftası açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p = 0,253$). GDM olan grubun ISM1 medyan değeri, GDM olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (3243,94 p/ml, 2785,29 pg/ml, sırası ile $p=0,026$) (Tablo 21).

Tablo 21. GDM olan ve GDM olmayan grupların maternal serum örneği alınan gebelik haftası ve ISM1 değerlerinin karşılaştırma tablosu

	GDM Var n=40	GDM Yok n=40	Test Değeri	p
	Med (IQR)	Med (IQR)		
Örnek Alınan Gebelik Haftası	26 (1,3)	25,4 (21,2)	-1,142	0,253
İstihmin Düzeyi(pg/ml)	3243,94 (888,25)	2785,29 (1056,91)	-2,228	0,026

Man Whitney U Testi

GDM olan grup diyet yapan ve insülin kullanan olmak üzere alt gruplara ayrıldı. GDM olan grupta maternal serum örneği alınan ortalama gebelik haftası 25,4 GDM olup diyet yapan grupta ortalama maternal serum örneği alınan hafta 26, GDM olup insülin kullanan grupta maternal serum örneği alınan ortalama gebelik haftası 26,2 olarak saptandı. 3 grup maternal serum örneği alınan gebelik haftası açısından benzerdi ($p=0,147$). Gruplar ISM1 düzeyi açısından karşılaştırıldığında GDM olmayan grupta ISM1 düzeyi medyan değeri 2785,29 pg/ml; GDM olup diyet yapan grubun medyan değeri 3257,67 pg/ml; GDM olup insülin kullanan grubun medyan değeri 3051,77 pg/ml

olarak saptandı. 3 grup arasında ISM1 değerine göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,702$) (Tablo 22) .

Tablo 22. GDM olmayan, GDM'si olup diyet yapan ve insülin kullanan grupların karşılaştırılması

	GDM Yok n=40	GDM var Diyet Yapan n=36	GDM var İnsülin Kullanan n=4		
	Med (IQR)	Med (IQR)	Med (IQR)	Test Değeri	p
Örnek Alınan Gebelik Haftası	25,4 (2)	26 (2,5)	26,2 (0,5)	0,247	0,147
İsthamin Düzeyi(pg/ml)	2785,29 (1056,91)	3257,67 (1023,65)	3051,77 (532,57)	0,619	0,702

Man Whitney U Testi

Spearman korelasyon analize göre, ISM1 ile VKİ, bel çevresi ölçümü, 75 gr OGTT 2. saat kan glikoz düzeyi, preperitoneal SAT ölçümü, periumblikal SAT ölçümü, HbA1c ve HOMA-IR, değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı ($p=0,000, p=0,000, p=0,016, p=0,008, p=0,010, p=0,008, p=0,001$ sırasıyla). Spearman korelasyon analize göre, ISM1 değeri ile yaş, gebelikte alınan kilo, 75 Gr OGTT 1. Saat kan düzeyi, 75 Gr OGTT 2. Saat kan düzeyi, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, preperitoneal VAT ölçümü, açlık glikoz ve Hs CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$, hepsi için) (Tablo 23).

Tablo 23. GDM olan ve GDM olmayan grupların ISM1 ve GDM ile ilişkili parametrelerinin korelasyon tablosu

	r	p
Yaş(yıl)	0,101	0,373
VKİ(kg/m²)	0,400	0,000
Bel Çevresi Ölçümü(cm)	0,410	0,000
Gebelikte Alınan Kilo(kg)	0,127	0,263
75 gr OGTT 0. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	0,051	0,653

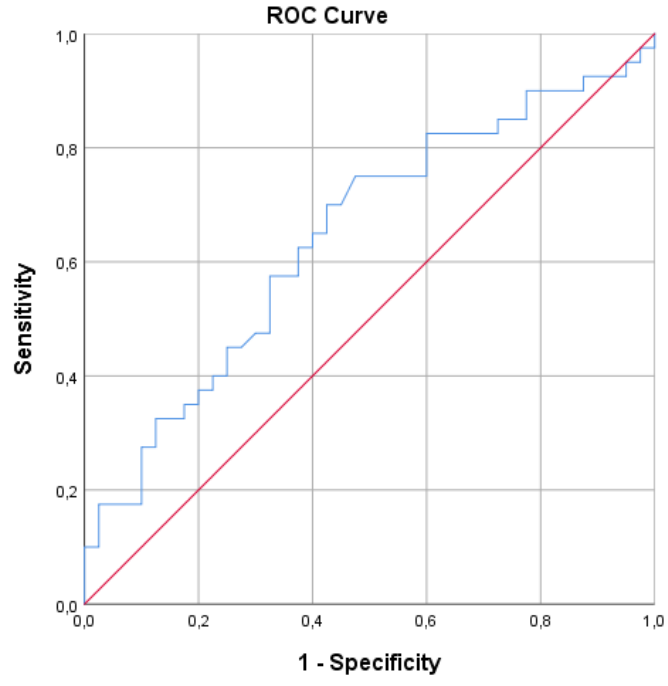
75 gr OGTT 1. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	0,136	0,250
75 gr OGTT 2. Saat kan glikoz düzeyi (mg/dl)	0,281	0,016
Doğum ağırlığı (kg)	0,167	0,139
Doğum boyu (cm)	0,113	0,319
Baş çevresi (cm)	-0,002	0,989
Preperitoneal SAT ölçümü (mm)	0,293	0,008
Preperitoneal VAT ölçümü (mm)	0,187	0,096
Periumblikal SAT ölçümü (mm)	0,288	0,010
Periumblikal VAT ölçümü (mm)	0,113	0,318
Açlık glikoz (mg/dl)	0,064	0,570
HsCRP (mg/l)	0,176	0,119
HbA1c (%)	0,292	0,008
HOMA-IR	0,358	0,001

Spearman Korelasyon, VKİ, vücut kitle indeksi

Gebelikte maternal serum ISM1 konsantrasyonunun GDM'yi öngörme açısından değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. GDM tahmini için maternal serum ISM1'in AUC analizi 0,645 ($p = 0,026$, %95 GA = 0,523- 0,766). Maternal serum ISM1 konsantrasyonunun GDM tanısı için optimal eşik değeri %625 sensitivite ve %625 spesifite ile 3124,415 pg/ml olarak tespit edildi.

Tablo 24. İsthmin ROC Analiz Tablosu

	AUC	Standart hata	Cut-off	p	95% Güven Aralığı		Spesifite	Sensitivite
					Alt Sınır	Üst Sınır		
İsthmin (pg/ml)	0,645	0,062	3124,415	0,026	0,523	0,766	0,625	0,625



Şekil 9. ISM1 Düzeyi ROC Grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda GDM tanısı almış gebeler ile GDM tanısı almamış gebelerde, 24-28 gebelik haftaları arasında maternal serumda ISM1 düzeyleri karşılaştırıldı ve GDM olan grupta maternal serumda ISM1 düzeyleri GDM olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

İlk defa 2021 yılında yağ dokusunda eksprese edildiği ortaya çıkarılan ISM1'in daha sonradan yapılan çalışmalarda glikoz ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı bulundu. Jiang ve arkadaşlarının yapmış oldukları hücre çalışmasında ISM1 ablasyonun bozulmuş glikoz toleransı, azalmış adipoz glikoz alımı ve azalmış insülin sensitivitesiyle sonuçlandığı bulundu. Mekanik olarak ISM1 insülin ve insülin benzer büyüme faktöründen bağımsız olarak PI3K-AKT sinyal yolağını aktive eder. Özellikle, glikoregulator fonksiyonu insülinle paylaşırken, ISM1 karaciğerde yağ birikiminde hepatositleri lipojenik durumdan protein sentezleyici duruma sokarak tam tersi hareket eder. Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rekombinant ISM1 in terapötik dozlarda verilmesi diyetle bağlı obez farelerde diyabeti iyileştirdiği ve diyetle bağlı yağlı karaciğer olan fare modellerinde karaciğer yağlanmasını iyileştirdiği gözlemlendi (83).

2022 yılında, Shimizu ve arkadaşları, farelere intravenöz (10mg/kg) rekombinant ISM1 verdiler ve inguinal beyaz yağ dokusunda, kahverengi yağ dokusunda, iskelet kasında ve karaciğerde AKT sinyal yolağının aktivasyonunu gözlemlediler. Uzun dönem etkilerini araştırabilmek için 16 haftalık diyetle indüklenmiş obez farelere 21 gün boyunca günlük 5 mg /kg ISM1, 100mg/ kg metformin veya ikisini beraber verdiler. Glikoz toleransının ve insülin sensitivitesinin tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düzeldiği gözlemlendi. ISM1 ve metforminin beraber uygulandığı grupta iyilişmenin en yüksek seviyede olduğu gözlemlendi. ISM1'in non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında etkili olup olmadığını gözlemek amacıyla, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan fare grubuna 14 gün boyunca 5mg/kg dozdan ISM1 uygulandı ve karaciğerde lipid birikiminin azaldığı gösterildi. Sonrasında ISM1 geninin aşırı eksprese eden transgeniz fare grubu incelendi ve bu farelerin yüksek yağ diyeti altında daha glikoz – tolerant ve insülin sensitif oldukları gözlemlendi. Bu çalışmanın sonucunda, ISM1'in farklı bir reseptör yoluyla insülin ile ortak bir hücre içi sinyal yolunu uyararak güçlü bir glikoz düşürücü etkiye

sahip olan ve karaciğerde insülinin zıt bir etki olarak lipogenez üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olan bir adipokin olduğu öne sürüldü (93).

İspanya’ da çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ISM1’in obezite üzerindeki etkisi araştırıldı. Edilen verilere göre normal kilolu ve aşırı kilolu çocuklar kıyaslandığında ISM1’in obez erkek çocuklarda serum seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Erkeklerde ISM1 serum seviyeleri VKİ Z skoru ile pozitif ve miyeloperoksidaz (MPO) ile negatif ilişkiliydi. Ancak kız çocuklarında ISM1 seviyeleri ve metabolizma sonuçları arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Bu da cinsiyete bağlı bir dimorfizm olabileceğini ortaya koydu (94).

Metabolik disfonksiyonu olan kişilerde insülin, FGF21, FGF1 ve GDF15 gibi birçok metabolik hormonal faktör yükselir. Bu nedenler ISM1 seviyeleri beslenme ve obeziteye bağlı olarak değişir mi sorusunu gündeme getirdi. Bunu araştırmak için, fareler yüksek yağ içeren diyet ile 16 hafta boyunca beslendi. Öngörüldüğü gibi leptin seviyeleri zayıf farelere kıyasla, inguinal yağ dokusunda 20 kat ve kahverengi yağ dokusunda 5 kat fazla ölçüldü. Ancak ISM1 gen ekspresyonu inguinal yağ dokusunda ortalama 30 kat artarken kahverengi yağ dokusunda bir farklılık izlenmedi. Obez insanlardaki yağ dokusunda ISM1 ekspresyonunu gözlemlemek için 43 kişinin subkutan matür adipoz dokusundan örnek toplandı ve RNA dizilimi gerçekleştirildi. ISM1 ekspresyonunun önemli derecede ve pozitif yönde VKİ ile orantılı olduğu gösterildi. Kişiler kilo, insülin ve glikoz seviyelerine göre sınıflandırıldığında ISM1’in VKİ >28 olanlarda ekspresyonunun daha yüksek olduğu saptandı. Diğer taraftan ISM1 transkript seviyeleri kişilerdeki glikoz, insülin, HOMA-IR veya yağ asidi seviyeleriyle korelasyon göstermez. Plazmada dolaşan ISM1 seviyeleri ortalama 50 pg/mL değerindedir ve kadınlarda VKİ ile pozitif olarak korele olmasına rağmen glikoz seviyeleri ile korele değildir. Bu sonuçlar, ISM1’in gerçek bir hormon olduğunu ve dolaşımdaki seviyelerin, farelerde ve insanlarda beslenme ve metabolik değişikliklerle fizyolojik olarak düzenlendiğini göstermektedir (83). Biz de yaptığımız çalışmada benzer olarak, ISM1 değeri ile VKİ, bel çevresi ölçümü, preperitoneal SAT ölçümü, periumblikal SAT ölçümü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptadık. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda HOMA-IR değeri ile de istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı.

Literatürde ISM1 ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır ve daha çok hayvan deneyleri bu çalışmaları oluşturmaktadır. İnsanda diyabet patofizyolojisindeki rolü tam

olarak bilinmemektedir ve gebeler üzerinde yapılmış çalışma hiç yoktur. Bu çalışmayı tasarlarırken ilk başta literatürden de edinilen bilgiler ışığında GDM'si olan grupta maternal serum ISM1 düzeylerinin GDM'si olmayan kontrol grubuna göre daha düşük olacağını hipotez etmiştik. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz bulgular tam tersi yönünde oldu. GDM'si olan grupta maternal serum ISM1 düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Çalışmamız GDM ile ISM1 molekülü arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatürdeki ilk çalışma olduğu için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Katılımcı sayısının az olması, OGTT zamanında sadece bir kez maternal serum ISM1 düzeyine bakılmış olması GDM'si olan grupta GDM tanısından sonra kan şekeri regülasyonu için yapılan diyet ve kullanılan insülin tedavisinin maternal serum ISM1 düzeylerine olan etkisinin bilinmemesi çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerdir.



5. SONUÇLAR

Yapmış olduğumuz bu çalışma literatürde GDM ile ISM1 ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda gebelikte GDM'si olan grupta maternal serum ISM1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı. Bu sonuç gebelikte GDM taramasında, maternal serum ISM1 düzeyinin OGTT'ye alternatif, gelecek vaad eden bir molekül olduğunu düşündürmektedir. ISM1 molekülünün GDM taraması için rutin klinik kullanımda yer alabilmesi için yapılacak geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Ocak 2013;36(Supplement_1):S67-74.
2. Saravanan P, Magee LA, Banerjee A, Coleman MA, Von Dadelszen P, Denison F, vd. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. Lancet Diabetes Endocrinol. Eylül 2020;8(9):793-800.
3. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. Diabetes. 1964;13:278-85.
4. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. Saudi Med J. 2015;36(4):399-406.
5. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 25 Mayıs 2022;377:e067946.
6. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 18 Mart 2014;160(6):414-20.
7. Serum isthmin-1 levels are positively and independently correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus | BMJ Open Diabetes Research & Care [Internet]. [a.yer 27 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://drc.bmj.com/content/10/5/e002972.long>
8. Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). Nisan 2019;98(16):e15320.
9. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. StatPearls [Internet]. 26 Haziran 2022 [a.yer 06 Şubat 2023]; Erişim adresi: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/20429>
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care. 01 Ocak 2018;41(Supplement_1):S13-27.
11. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends Endocrinol Metab. Kasım 2018;29(11):743-54.
12. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. Diabet Med. Mart 2014;31(3):273-81.
13. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. Diabetologia. Ocak 2016;59(1):92-100.
14. Quintanilla Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 26 Ocak 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
15. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? Diabetologia. Temmuz 2016;59(7):1385-90.
16. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, vd. Risk Factors and Management of Gestational Diabetes. Cell Biochem Biophys. Mart 2015;71(2):689-94.

17. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, vd. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. Mart 2010;33(3):676-82.
18. Nakabuye B, Bahendeka S, Byaruhanga R. Prevalence of hyperglycaemia first detected during pregnancy and subsequent obstetric outcomes at St. Francis Hospital Nsambya. *BMC Res Notes*. Aralık 2017;10(1):174.
19. 2018 surveillance of diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE guideline NG3) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [a.yer 08 Ekim 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550982/>
20. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 08 Mayıs 2008;358(19):1991-2002.
21. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Haziran 2017;44(2):207-17.
22. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, del Valle L, Galindo M, vd. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 01 Eylül 2014;37(9):2442-50.
23. Huhn EA, Massaro N, Streckeisen S, Manegold-Brauer G, Schoetzau A, Schulzke SM, vd. Fourfold increase in prevalence of gestational diabetes mellitus after adoption of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Perinat Med* [Internet]. 01 Ocak 2017 [a.yer 17 Şubat 2023];45(3). Erişim adresi: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2016-0099/html>
24. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 11 Temmuz 2019;5(1):47.
25. Vitacolonna E, Succurro E, Lapolla A, Scavini M, Bonomo M, Di Cianni G, vd. Guidelines for the screening and diagnosis of gestational diabetes in Italy from 2010 to 2019: critical issues and the potential for improvement. *Acta Diabetol*. Kasım 2019;56(11):1159-67.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. Ocak 2018;41(Suppl 1):S13-27.
27. Ryan EA. Clinical Diagnosis of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. Aralık 2013;56(4):774-87.
28. Management of diabetes [Internet]. SIGN. [a.yer 08 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://testing36.scot.nhs.uk>
29. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [a.yer 26 Ocak 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169024/>

30. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes*. Nisan 2017;9(4):320-4.
31. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 26 Ekim 2018;19(11):3342.
32. Bayram M, Biri AA, Büyükbayrak EE, Dağlar HK, Ercan F, Erzincan SG, vd. Guideline on Pregnancy and Diabetes by the Society of Specialists in Perinatology (PUDER), Turkey. *J Clin Obstet Gynecol*. 2020;30(1):35-42.
33. Rani PR. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 [a.yer 26 Ocak 2023]; Erişim adresi: http://jcdi.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=4&page=QE01&issn=0973-709x&id=7689
34. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Ekim 2006;91(10):3718-24.
35. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. Haziran 2009;200(6):672.e1-672.e4.
36. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. Temmuz 2016;59(7):1396-9.
37. Krishnaveni GV, Veena SR, Hill JC, Kehoe S, Karat SC, Fall CHD. Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes Is Associated With Higher Adiposity and Insulin Resistance and Clustering of Cardiovascular Risk Markers in Indian Children. *Diabetes Care*. 01 Şubat 2010;33(2):402-4.
38. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. 01 Haziran 2014;37(6):1590-6.
39. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 16 Haziran 2005;352(24):2477-86.
40. Wei Y, Xu Q, Yang H, Yang Y, Wang L, Chen H, vd. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. *PLOS Med*. 01 Ekim 2019;16(10):e1002926.
41. Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health*. 18 Aralık 2020;17(24):9517.
42. ACOG Practice Bulletin #60: Pregestational Diabetes Mellitus: Obstet Gynecol. Mart 2005;105(3):675-85.
43. Kim SY, Deputy NP, Robbins CL. Diabetes During Pregnancy: Surveillance, Preconception Care, and Postpartum Care. *J Womens Health*. Mayıs 2018;27(5):536-41.
44. Kachoria R, Oza-Frank R. Receipt of preconception care among women with prepregnancy and gestational diabetes. *Diabet Med*. Aralık 2014;31(12):1690-5.

45. Peterson C, Grosse SD, Li R, Sharma AJ, Razzaghi H, Herman WH, vd. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. Ocak 2015;212(1):74.e1-74.e9.
46. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care*. 01 Ocak 2018;41(Supplement_1):S137-43.
47. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines* [Internet]. Rasmussen KM, Yaktine AL, editörler. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009 [a.yer 12 Şubat 2023]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>
48. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, vd. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy. *Diabetes Care*. 01 Mayıs 2008;31(5):1060-79.
49. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care*. Haziran 2009;32(6):996-1000.
50. Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clin Perinatol*. Eylül 1993;20(3):619-34.
51. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 06 Ekim 2020;12(10):3050.
52. Simmons D. GDM and Nutrition—Answered and Unanswered Questions—There’s More Work to Do! *Nutrients*. 17 Ağustos 2019;11(8):1940.
53. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, vd. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2013;98(11):4227-49.
54. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, vd. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. Nisan 2018;42 Suppl 1:S255-82.
55. Duarte-Gardea MO, Gonzales-Pacheco DM, Reader DM, Thomas AM, Wang SR, Gregory RP, vd. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. Eylül 2018;118(9):1719-42.
56. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. Şubat 2018;131(2):e49-64.
57. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. Ocak 2020;43(Suppl 1):S183-92.
58. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, vd. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Ekim 2015;131 Suppl 3:S173-211.

59. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. bs. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2020.
60. Bakanligi TCS. Doğum Öncesi Bakım İzlem Protokolü Genelgesi 2008 / 13 [İnternet]. T.C. Sağlık Bakanligi. [a.yer 26 Ocak 2023]. Erişim adresi: /TR,11104/dogum-onesi-bakim-izlem-protokolu-genelgesi-2008--13.html
61. Güler B, BİLGİÇ D, Okumuş H, Yağcan H. Gebelikte Beslenme Desteğine İlişkin Güncel Rehberlerin İncelenmesi. 2019;
62. Kader M, Naim-Shuchana S. Physical activity and exercise during pregnancy. Eur J Physiother. 19 Aralık 2014;16.
63. Hall DC, Kaufmann DA. Effects of aerobic and strength conditioning on pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. Kasım 1987;157(5):1199-203.
64. Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Despres JP, Dishman RK, Franklin BA, vd. ACSM Position Stand: The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and Flexibility in Healthy Adults: Med Sci Sports Exerc. Haziran 1998;30(6):975-91.
65. Artal R. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. Br J Sports Med. 01 Şubat 2003;37(1):6-12.
66. Penney DS. The Effect of Vigorous Exercise During Pregnancy. J Midwifery Womens Health. 04 Mart 2008;53(2):155-9.
67. Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. Ağustos 2013;122(2):406-16.
68. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, vd. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. N Engl J Med. Ekim 2009;361(14):1339-48.
69. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, Friedman JE, Buchanan TA, Coustan D, vd. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. Ekim 2018;219(4):367.e1-367.e7.
70. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. Ther Drug Monit. Şubat 2006;28(1):67-72.
71. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 21 Ocak 2015;350(jan21 14):h102-h102.
72. Committee Opinion No 579: Definition of Term Pregnancy. Obstet Gynecol. Kasım 2013;122(5):1139-40.
73. Committee Opinion No. 560: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol. Nisan 2013;121(4):908-10.
74. Kalra B, Gupta Y, Kalra S. Timing of Delivery in Gestational Diabetes Mellitus: Need for Person-Centered, Shared Decision-Making. Diabetes Ther. Haziran 2016;7(2):169-74.

75. de Valk HW, Visser GHA. Insulin during pregnancy, labour and delivery. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Şubat 2011;25(1):65-76.
76. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Mayıs 2009;373(9677):1773-9.
77. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, vd. The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up. J Clin Endocrinol Metab. Nisan 2015;100(4):1646-53.
78. Hu M, Zhang X, Hu C, Teng T, Tang QZ. A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. Front Cardiovasc Med [Internet]. 26 Temmuz 2022 [a.yer 27 Ocak 2023];9. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9360543/>
79. Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Metab. Haziran 2014;3(3):230-40.
80. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism. Ocak 2015;64(1):131-45.
81. Liu H, Wu X, Luo J, Zhao L, Li X, Guo H, vd. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/GSK-3 β . Exp Neurol. Temmuz 2020;329:113302.
82. Pera EM, Kim JI, Martinez SL, Brechner M, Li SY, Wessely O, vd. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the Xenopus midbrain–hindbrain organizer. Mech Dev. Ağustos 2002;116(1-2):169-72.
83. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, vd. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 07 Eylül 2021;33(9):1836-1852.e11.
84. Martinez C, González-Ramírez J, Marín ME, Martínez-Coronilla G, Meza-Reyna VI, Mora R, vd. Isthmin 2 is decreased in preeclampsia and highly expressed in choriocarcinoma. Heliyon. Ekim 2020;6(10):e05096.
85. Xiang W, Ke Z, Zhang Y, Ho-Yuet Cheng G, Irwan ID, Sulochana KN, vd. Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. J Cell Mol Med. Şubat 2011;15(2):359-74.
86. Osório L, Wu X, Zhou Zhongjun. Distinct spatiotemporal expression of *ISM1* during mouse and chick development. Cell Cycle. 15 Mayıs 2014;13(10):1571-82.
87. Valle-Rios R, Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Martinez C, Buhren BA, Homey B, vd. Isthmin 1 Is a Secreted Protein Expressed in Skin, Mucosal Tissues, and NK, NKT, and Th17 Cells. J Interferon Cytokine Res. Ekim 2014;34(10):795-801.
88. Koseoglu SB, Elibol FD. An Interesting Relationship between Maternal Adipose Tissue Thickness and Maternal Pelvic/lyceal System Dilatation. Urol J [Internet]. 03 Eylül 2019 [a.yer 26 Ocak 2023];(2019: Instant). Erişim adresi: <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.5039>

89. Eley V, Sekar R, Chin A, Donovan T, Krepska A, Lawrence M, vd. Increased maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index are associated with increased cesarean delivery: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Şubat 2019;98(2):196-204.
90. Bernardi JR, Silva Rocha A, Matos S, Kretzer DC, Schöffel AC, Goldani MZ, vd. Modifiable predictors to maternal visceral adipose tissue during pregnancy: A clinical, demographic, and nutritional study. *J Obstet Gynaecol Res*. Mart 2021;47(3):1023-30.
91. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, vd. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound*. Eylül 1990;18(7):563-7.
92. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, vd. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med*. Eylül 1993;95(3):309-14.
93. Shimizu T, Takahashi Y, Fujita H, Waki H. Pick the best of both glucose and lipid metabolism. *J Diabetes Investig*. Temmuz 2022;13(7):1132-3.
94. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Rico MC, Leis R, Bueno G, Gil-Campos M, vd. Serum levels of the novel adipokine isthmin-1 are associated with obesity in pubertal boys [Internet]. *medRxiv*; 2022 [a.yer 19 Şubat 2023]. s. 2022.03.02.22271664. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271664v1>