



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN
GEBELERDE MATERNAL KAN VE KORD KANI SFLT-1 VE PIGF
DÜZEYLERİ VE BU DEĞERLERİN DOĞUM ZAMANI VE
MATERNAL-FETAL KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Saniye Merve GÜL KARA

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALAN
GEBELERDE MATERNAL KAN VE KORD KANI SFLT-1 VE PIGF
DÜZEYLERİ VE BU DEĞERLERİN DOĞUM ZAMANI VE
MATERNAL-FETAL KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Saniye Merve GÜL KARA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2022-5908)

TEŞEKKÜR

İyi birer uzman hekim olarak yetişmemiz için her zaman özveri ile bize destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU başta olmak üzere;

Uzmanlık eğitimimde üzerimde büyük emeği olan, her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulabildiğim, meslek etiğinde her zaman örnek aldığım, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL'a

Hekimliğin ve cerrahi prensiplerin inceliklerini bizlere öğreten, her koşulda arkamızda olup destek olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. M. İlkin YERAL ve Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e ve tüm uzman ağabey ve ablalarımın en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hayatta her zaman en büyük destekçilerim olan, beni yetiştirip bu günlere getiren, çocuğu olmaktan gurur duyduğum ve mesleğimde de her zaman en büyük idollerim olan canım annem Dr. Şahsine GÜL ve canım babam Dr. Hüseyin GÜL'e,

Bu süreçte bana her zaman destek olan, en az benim kadar yorulan, sabırla beni motive eden, sevgisini hep hissettiren yol arkadaşım, biricik eşim Sukan KARA'ya ve hayatımıza yeni katılan bize mutlulukların en büyüğünü yaşatan canımız oğlumuz Mete Alp'imize...

Sonsuz Teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Giriş	3
2.2. Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması	3
2.4. Gestasyonel Diyabet	5
2.4.1. Gestasyonel Diyabetin Tanımı	5
2.4.2. Gestasyonel Diyabetin Prevalansı	5
2.4.3. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi	6
2.4.4. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri	9
2.4.5. Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanı	10
2.4.5.1. Taramanın faydaları ve zararları	15
2.4.6. Aşıkâr ve Gestasyonel Diyabetin Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonları ve Sonuçları	15
2.4.6.1. Metabolik komplikasyonlar	17
2.4.6.2. Gestasyonel komplikasyonlar	19
2.4.6.3. Fetal komplikasyonlar	20
2.4.6.4. Neonatal komplikasyonlar	21
2.4.7. Gestasyonel Diyabetin Yönetimi	22
2.4.8. Gestasyonel Diyabetin Tedavisi	25
2.4.9. Postpartum Değerlendirme	29
2.5. Plasental Growth Faktör (PIGF)	29
2.6. Soluble FMS-Like Trozine Kinase -1 (SFLT-1)	32
2.7. SFLT-1/PIGF Oranı	33
2.8. GDM’li Gebelerde PIGF ve SFLT-1 Değerleri ve SFLT-1/PIGF Oranı	34

3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Laboratuvar Ölçümleri	36
3.2. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	78
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
ADA	American Diabetes Association
APGAR	Appearance -Pulse-Grimace-Activity-Respiration
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
Gr	Gram
HBA1C	Glukozillenmiş Hemoglobin A
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini (Human Chorionic Gonadotropin)
hPL	İnsan Plasental Laktojeni
IADPSG	The International Association of The Diabetes and Pregnancy Study Groups (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği)
IR	İnsülin Direnci
IUGG	İntrauterin Gelişme Geriliği
LGA	Gebelik Yaşına Göre Büyük (Large For Gestational Age)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein A
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PE	Preeklampsi
PIGF	Plasental Like Growth Factor (Plasental Büyüme Faktörü)
SFLT-1	Soluble FMS Like Tyrosine Kinas 1
SS	Standart Sapma
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α

VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflandırma sistemi (ADA, 2017)	4
2.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. haftaya kadar)	8
2.3. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. haftadan sonra)	8
2.4. 75 gram oral glukoz tolerans testi	11
2.5. 50 gram oral glukoz tolerans testi	13
2.6. 100 gram oral glukoz tolerans testi	13
2.7. Oral glukoz tolerans testlerine göre gestasyonel diyabet tanısı	14
2.8. GDM'nin fetus, yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları	17
2.9. White Sınıflaması	22
4.1. Hasta özellikleri	39
4.2. Doğum ilişkili özellikler	41
4.3. Hastaların biyokimyasal parametreleri	42
4.4. GDM grubu hastaların doğum zamanına göre biyokimyasal parametreleri	43
4.5. Hastaların insülin kullanımına göre biyokimyasal parametreleri	44
4.6. Hastaların kan şekeri regülasyon durumuna göre biyokimyasal parametreleri	45
4.7. Kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile fetal ağırlık ve VKİ'nin korelasyonu	46

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
4.8.	Kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile OGTT bulgularının korelasyonu	47
4.9.	Kontrol ve GDM grubunda fetal komplikasyon (yenidoğan yoğun bakım yatış) gelişme durumuna göre biyokimyasal parametreler	48
4.10.	Hastaların biyokimyasal parametreleri (Subgrup analizleri)	49



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnsülin etkisinde hücre içi sinyal yolları	7
2.2. Gebelikte diyabet değerlendirilmesinde IADPSG Protokolü	11
2.3. Beşinci Uluslar Arası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel diyabeti saptamada (GDM) risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi (GDM’de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi)	12
2.4. OGTT özellikleri	14
2.5. PlGF’nin gebelik haftasına göre seyri	30
2.6. SFLT-1’in gebelik haftasına göre seyri	32
3.1. PlGF konsantrasyon absorbands grafiği	37
3.2. SFLT-1 konsantrasyon absorbands grafiği	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik boyunca en sık görülen komplikasyonlardan biri olan gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya ilk tanısı gebelikte ortaya konmuş çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (1). Normal gebelik süreci, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, progesteron, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle hiperinsülinemi, insülin direnci ve hafif bir postprandial hiperglisemi ile giden bir durumdur (2). Gebelikte diyabete bağlı olarak hem fetus hem de anne birçok risk altındadır (3). Gebelikte diyabetes mellitusun prevalansı yaklaşık %7 civarında olup bunların da; %86'sı gestasyonel diyabetes mellitus olarak saptanmaktadır (4).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin yeni bir üyesi olarak plasental büyüme faktörü (PIGF), büyük bir kısmı plasentada sentezlenen ve sinsityotrofoblastlar tarafından gebeliğin 6. haftasından itibaren maternal kana salınan bir pro- anjiyojenik faktördür. Normal bir gebelikte PIGF salınımı nonlineer olup 6. gebelik haftasından itibaren artarak, 30. gebelik haftasında pik değere ulaşır ve doğuma kadar düşme eğilimi gösterir (5). PIGF'in asıl görevi plasental gelişimde proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesidir (6).

Anti- anjiyojenik soluble FMS-like tyrosine kinase (SFLT-1) ise; plasental oksidatif stress ile üretimi artan ve endotelial hasar sonrası üretilen anti-anjiyojenik proteindir. Bu nedenle preeklampside artarak; VEGF ve PIGF gibi anjiyojenik faktörlerin hücre duvarı reseptörüne bağlanmasını engeller. Hem preeklampsisi hem de gestasyonel diyabetes mellitus endotelial hasara sebep olduğundan; gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde preeklampsisi sıklığı artmış olarak karşımıza çıkar (3, 7).

Preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliğinde biyobelirteç olarak kullanılması önerilen PIGF ve SFLT-1'in gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde seyri ve kullanımı net değildir.

Önceki çalışmalarda PIGF seviyelerinin gestasyonel diyabetes mellitusta arttığı gösterilmiştir (5, 8, 9). Ancak birkaç çalışmada ise maternal serumda veya plasental PIGF seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (3, 10). Bu nedenle; GDM ve

PIGF düzeyi hakkında literatürde yalnızca sınırlı sayıda ve kafa karıştırıcı bilgiler bulunmaktadır. Tez konusunun seçilmesinde tüm bu durumlar etkili olmuştur. Amacımız: Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebelerden alınan maternal kandan (30-34. gebelik haftaları arasında) ve (doğum anında) kord kanından elde edilen serum örneklerinde SFLT-1 ve PIGF düzeyleri araştırmak, SFLT-1/PIGF oranı saptamaktır. Birinci ve ikinci alınan kan örneklerindeki SFLT-1, PIGF düzeyleri ve SFLT-1/PIGF oranlarındaki değişiklikler, gestasyonel diyabetes mellitus tanısına sahip gebelerin tanı ve yönetimindeki yeri, gestasyonel diyabetes mellitus durumu ile ilişkisi, prognostik değeri, maternal-fetal komplikasyonlar üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Gebelik boyunca progesteron, büyüme hormonu, prolaktin, plasental laktojen (koryonik somatomamotropin) ve kortikotropin salgılatıcı hormon gibi hormonlar dahil diyabetojenik hormonların plasental salgılanmasının neden olduğu insülin direnci gestasyonel hafta ile artarak gebeliğe eşlik eder. Genellikle üçüncü trimesterde en belirgin olan bu metabolik değişiklikler, fetusun bol miktarda besin kaynağına sahip olmasını sağlar (11).

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), pankreatik fonksiyonu gebelik durumuyla ilişkili olarak artan insülin direncini dengede tutabilmek için yetersiz kalan gebelerde gelişir. GDM'nin başlıca sonuçları arasında, hiperglisemi, yenidoğan hipoglisemisi, preterm eylem, preeklampsi ve risklerinin artması, gebelik yaşına göre büyük (LGA) yenidoğanlar, makrozomi, artan sezaryen oranları ve ilişkili morbiditeler yer alır. GDM'li hastalarda, yaşamlarının ilerleyen zamanlarında tip 2 diyabet riski artmıştır ki bu şaşırtıcı değildir, çünkü gebelik sırasında insülin direnci oluşumunda yetersiz insülin salgılanmasının patofizyolojik yolu, gebelik dışında da tip 2 diyabetin altında yatmaktadır (11).

2.2. Diyabetes Mellitus Tanımı

İnsülin salınımının yetersiz olması ve/veya etkisinin yetersiz olması ile ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize olan Diyabetes Mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte başlayan veya ilk tanısı gebelikte ortaya konmuş bozulmuş glukoz toleransı Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) olarak tanımlanmaktadır (12).

2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Gebelikte görülen tıbbi komplikasyonlardan en sık olan diyabettir. Kadınlar; gebelikten önce diyabet olduğu bilinenler (aşikâr ya da pregestasyonel diyabet) ve gebelik sırasında teşhis edilenler (gestasyonel diyabet) olarak sınıflandırılabilir (13). Bu kadınların %90'ı gestasyonel diyabetes mellitus ve kalan %10'unu aşikâr

diyabetir. Gestasyonel diyabetes mellituslu kadınların yaklaşık yarısında doğumdan sonra aşikar diyabet ortaya çıkmaktadır (14). Gebe olmayanlarda insülin yetmezliği durumu tip 1 diyabeti tanımlarken; insülin direnci, kusurlu insülin salınımı veya artmış glukoz intoleransı ise tip 2 diyabeti tanımlar. Tip 1 ve tip 2 diyabet için insüline bağımlı veya insülininden bağımsız diyabet tanımları artık kullanılmamaktadır (Tablo 2.1) (15).

Tablo 2.1. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflandırma sistemi (ADA, 2017)

Tip 1 Diyabet: Mutlak insülin eksikliğine yol açan ve genellikle β -hücre yıkımından kaynaklanan diyabet 1. Vasküler komplikasyonlar olmaksızın 2. Vasküler komplikasyonlarla beraber (belirlenmiş)	Tip 2 Diyabet: İnsülin direncinin artmasına bağlı yetersiz insülin salınımından kaynaklanan diyabet 1. Vasküler komplikasyonlar olmaksızın 2. Vasküler komplikasyonlarla beraber (belirlenmiş)
Gestasyonel diyabet: gebelikte tanı almış, aşikâr olmayan diyabet	
Diğer diyabet tipleri: pankreatik hastalıklarla ilişkili, genetik kökenli, ilaç veya kimyasal ilişkili	

Amerikan Diyabet Derneği verileri, 2017.

Tip 1 Diyabet: Pankreasta β hücrelerinin hasarlanması sonucu insülin eksikliği ve bu durumdan kaynaklanan tip 1 diyabet; juvenil başlangıçlı veya insülin bağımlı diyabet olarak da bilinmektedir. Sıklıkla genç yaşlarda tanı alır. Ancak ileri yaşlarda veya çok nadir olarak gebelikte de ortaya çıkabilir. Etiyolojide otoimmün faktörler, genetik ve çevresel etkenler bulunmaktadır. Çevresel etkenlerden en başta gelen viral enfeksiyonlar, pankreasta hasar oluşturarak immün reaksiyona sebep olurlar (16, 17).

Tip 2 Diyabet: Diyabet tanısı almış hastaların %90'ını oluşturan gruptur. İnsülin direnci ve/veya bozuk β hücre işlevi olmasıyla karakterize çok faktörlü bir hastalıktır. Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar ancak, tüm yaşlarda tanı koyulabilir. Tedavide ilk basamak olarak oral antidiyabetikler tercih edilir.

Gestasyonel diyabette de patofizyolojik özelliklerin birçoğu tip 2 diyabete benzemektedir. Daha önce yapılan çalışmalar da doğum yapan GDM'li kadınlarda, tip 2 diyabetik hastalarda ve obezlerde insülin salınımına yetersiz cevap ve insülin reseptör düzeyinde defekt olduğu gösterilmiştir (15).

Gestasyonel Diyabet: Gestasyonel diyabetes mellitus terimi ilk defa 1913 yılında Jorgen Pedersen tarafından kullanılmıştır (14). Gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelikte ortaya konmuş her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) olarak tanımlanmaktadır (12). Gestasyonel diyabetes mellitus için kullanılan daha çağdaş bir tanım ise, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça mevcut olmayan diyabettir (11).

2.4. Gestasyonel Diyabet

2.4.1. Gestasyonel Diyabetin Tanımı

Gestasyonel diyabet tanımı, gebeliğin glukoz metabolizmasındaki şiddetli fizyolojik değişiklikler nedeni ile indüklediği diyabeti tanımlamaktadır. Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında başlayan veya ilk olarak gebelikte tanımlanan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (ACOG, 2017). Tedavi için insülin kullanılsın veya kullanılsın bu tanım geçerlidir ve şüphesiz daha önce tanı konmamış aşikar diyabetli bazı kadınları da içermektedir (13).

Gebelik sırasında tanı koyulan GDM, aynı zamanda gebelik öncesinde tanı koyulmamış aşikar diyabetli hastaları da içerir. Gebeliğin 24. Haftasından önce hiperglisemi saptanan gebelikler, aşikar diyabetli gebeliklerle aynı prognoza sahiptir ve aşikar diyabet olarak sınıflandırılmalıdır. Bu nedenle gebeliğin erken haftalarında tanı alan aşikar diyabetli hasta, gebelik prognozu açısından ikinci veya üçüncü trimesterde tanı alan gestasyonel diyabetli hastaya göre daha kötü bir prognoza sahiptir (17).

2010 yılında Birleşik Devletlerde gebelik dönemindeki kadınların neredeyse %5'inin gestasyonel diyabetten etkilendiği gösterilmiştir. Dünya çapında yaygınlığı yaş, etnik köken, ırk ve vücut kompozisyonuna ve tarama ve tanı kriterlerine göre farklılık göstermektedir (20).

2.4.2. Gestasyonel Diyabetin Prevalansı

Geleneksel Carpenter ve Coustan kriterlerine (18) göre; GDM prevalansı (Tablo 2.2), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hamilelerin yaklaşık %6'sı (19) ve diğer ülkelerdeki hamilelerin %2 ile %38'idir (20). Dünya çapındaki prevalans, nüfus özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle değişir (örneğin, ortalama anne yaşı ve

vücut kitle indeksi) 2010 Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) gebelikte diyabet tarama ve tanı kriterleri kullanıldığında (21) (Tablo 2.1) GDM'nin küresel prevalansının %17 olduğu tahmin edilmektedir ve bölgesel tahminler Güneydoğu Asya'da %25 ve Kuzey Amerika'da %10'dur (22). GDM prevalansı yerli Amerikalı, siyahi Amerikalı, Asyalı, Pasifik İzlanda ve İspanyol gibi etnik köken gruplarında artmıştır (23). Türkiye'de ise prevalans %1,2 -%4.5 arasındadır (24).

GDM prevalansı günümüzde; ortalama anne yaşı ve VKİ'deki artışlar, özellikle artan obezite nedeniyle zamanla artmaktadır (25-29).

2.4.3. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi

Gebelik, fetal büyüme ve gelişmeyi desteklemek için bir dizi karmaşık morfolojik ve fonksiyonel anne adaptasyonu ile karakterize edilir. Bu sebeple karbonhidrat mekanizması belirgin değişikliklere uğrar. Gebeliğin ilk yarısında karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler, yağ depolarında artış sağlamaya, ikinci yarısında ise fetal büyümeye yöneliktir (30). Bu fizyolojik modifikasyon, büyümekte olan fetüse yeterli besin kaynağı sağlamak için maternal glukoz alımını sınırlamak üzere tasarlanmıştır ve artan maternal yağlanma ve plasental hormonların etkilerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Maternal adipozite, lipoliz ve serbest yağ asitlerindeki artış yoluyla insülin direncini artırır, bu da kompensatuar hiperinsülinemiye yol açar, bu da adipogenezi ve inflamatuvar adipokinleri artırır ve insülin direncini artırır (31).

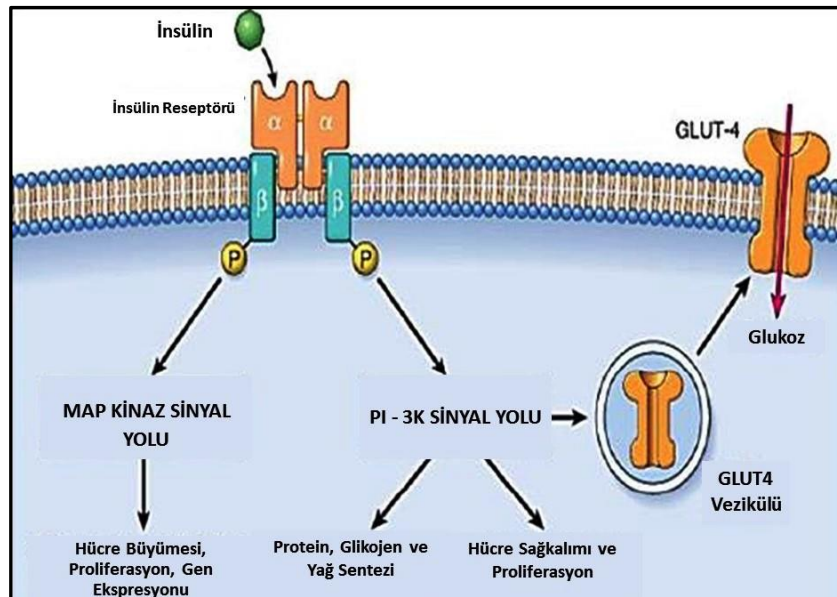
Bu nedenle; insülin sekresyonu ve duyarlılığındaki değişikliklerden dolayı normal gebeliğin kendisi “diyabetojenik durum” olarak tanımlanabilir. Gebelikte fizyolojik olarak hiperinsülinemi, postprandial hiperglisemi ve açlık hipoglisemisi gelişir. Yağ dokuda lipoliz artar ve pankreas β hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gözlenir. Metabolizmadaki bu fizyolojik farklılaşmalar sonucunda gebelikte insülin direncinde artış ve duyarlılığında azalma olur (32, 33). Gebeliğin 20. haftasında insülin direnci başlar ve gebeliğin sonuna kadar giderek artar (34). Artan insülin direnci vücudun insüline olan ihtiyacını artırır. Metabolizma insülin salınımı artırır ve denge cevabı oluşturur. Bu denge durumu doğuma kadar sürer ve sonrasında hızla kaybolur (34). GDM'li hastalarda ise temel sorun bu dengenin

sağlanamaması ile başlar.

Gebelikte glukagon/insülin oranının değişmesi ve plasental hormonların aktiviteleri insülin direncinin artmasına sebep olur. Bunun temel sebebi pankreasın endokrin fonksiyonlarının değişmesidir. Hücreler insüline yeterli yanıt vermediği zaman insülin direnci oluşur. Periferik dokularda ise insülin direnci azalır.

Moleküler düzeyde insülin direnci, insülin sinyal yolağındaki (Şekil 2.1) bir eksiklik sonucu meydana gelir. Bu durum hücre içine glukoz girişini sağlayan primer taşıyıcı olan glukoz taşıyıcı 4'ün yetersiz plazma membran translokasyonu ile sonuçlanır. Hücre içine insülinle uyarılmış glukoz alımı, GDM'li gebelerde normal gebelere göre %54 azalmıştır (35, 36). İnsülin reseptöründe tirozinin azalması ve serin/treonin fosforilasyonun artması reseptör sayısını etkilemez ancak insülin sinyal yolağını yavaşlatır. Ayrıca, insülin reseptör substratı-1, glukoz taşıyıcı 4 ve fosfatidilinozitol 3-kinaz gibi insülin sinyal düzenleyicilerinin değişen ekspresyonu ve/veya fosforilasyonu GDM'de tanımlanmıştır (36).

GDM'li olgularda fizyopatolojinin temeli %90 insülin direncinden, %10 insülin eksikliğinden kaynaklanır. Gestasyonel diyabetes mellitusun patofizyolojisi tip 2 DM'ye benzer yani; problem reseptör seviyesindedir ve insülin direnci mevcuttur (37).



Şekil 2.1. İnsülin etkisinde hücre içi sinyal yolları

Gestasyonel hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilişkileri Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. haftaya kadar)

Hormonal Değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
Östrojen ↑	Doku glikojen depolanması ↑	Artan seks hormonları ve hiperinsülinemiye bağlı anabolik etki
Progesteron ↑	Periferik glukoz kullanımı ↑	
İnsülin Sekresyonu ↑	Açlık plazma glukozu ↓	

Tablo 2.3. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. haftadan sonra)

Hormonal Değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
hPL ↑	Diyabetojenik glukoz toleransı ↓	Fetusa glukoz ve aminoasit sağlamak amacıyla acıkma ve kolaylaşmış, katabolizma
Prolaktin ↑	Hepatik glikojen depolanması ↓	
Serbest ve bağlı kortizol ↑	Hepatik glukoz üretimi ↑ Periferik insülin rezistansı ↑	

Plasenta, hormon ve sitokin salgıları sebebi ile gebelikte insülin direncine neden olan diğer önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Plasentanın kendisi de GDM'li hastalarda anne ve fetus arasındaki bariyer olarak görev yapması nedeni ile oluşan hiperglisemik durumdan ve sonuçlarından etkilenir. Bu sebeple GDM'li hastalarda glukoz, amino asitler ve lipidlerin plasentada taşınması etkilenir (36).

Glukoz, plasenta ve fetusun birincil enerji kaynağıdır ve her zaman hazırda bulundurulması gerekmektedir. Plasentada glukoz taşınması için bu nedenle insülin gerekli değildir. Plasentada glukoz, taşıyıcı aracılı sodyumdan bağımsız difüzyon yoluyla taşınır (38). Ancak plasentada insülin reseptörü yine de mevcuttur ve glukozun plasental metabolizması insülininden etkilenir (39). Plasentaya glukoz alımı maternal hiperglisemiye duyarlı haldedir, GDM'li hastalarda hiperglisemi durumu fetal büyümenin artmasına ve makrozomiye doğrudan katkıda bulunur (39).

Plasenta boyunca amino asit taşınması tümör nekroz faktörü- α ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından da modüle edilen ve fetal büyümeye

katkı sağlayan diğer bir durumdur (40). GDM’li hastalarda aşırı protein alımının bir sonucu olarak plasental amino asit taşınmasında değişiklikler meydana gelir ve böylece makrozomiye katkıda bulunulur.

Makroskobik olarak, diyabetik bir annenin plasentas, genişlemiş, kalın ve pletoriktir ve plasental / fetal ağırlık oranı artmıştır (41). Önceki çalışmalarda, plasentanın diyabetik bir ortamda büyüdüğünde glukoz ve diğer besin maddelerinin taşınmasının hızlandığını ve bunun hipergliseminin derecesi ile orantılı olarak fetal makrozomiye yol açtığı gösterilmiştir (42).

Kötü glisemik kontrole sahip GDM plasentalarında gösterilen tipik değişiklikler sinsitiotrofoblastta fibrin birikintileri, villöz ödem, fibrinoid nekroz, sitotrofoblastın belirgin hiperplazisi ve koranjyozistir (16, 43).

2.4.4. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri

Yüksek riskli grup: Aşağıda bulunan özelliklerden herhangi birine sahip gebelerin GDM geliştirme riskinin yüksek olduğu görölmektedir (birden fazla risk faktörü varsa eklenir) (44-50):

- Kişisel geçmişinde bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, $HbA1C \geq \%5,7$ veya önceki gebelikte GDM (önceki gebelikte GDM var ise; tekrarlama riski %40’dır (51).
- Ailede diyabet öyküsü (özellikle birinci derece akrabalarda)
- Gebelik öncesi $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, erken yetişkinlik döneminde veya gebelikler arasında önemli kilo alımı veya gebeliğin ilk 18 ila 24 haftasında aşırı kilo alımı.
- Büyük anne yaşı (≥ 35 yaş).
- Tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu aşağıdaki gruplardan birinin üyesi: Hispanik Amerikalı; Yerli Amerikalı, Alaska yerlisi veya Yerli Hawaii; Güney veya Doğu Asyalı, Pasifik Adalı. Hispanik olmayan Beyaz ve Hispanik olmayan Siyah insanlar arasında risk daha düşüktür [4].
- Polikistik over sendromu (PCOS) gibi diyabet gelişimiyle ilişkili tıbbi durum/ortam.
- Bir önceki bebeğin doğum kilosu ≥ 4000 gram.

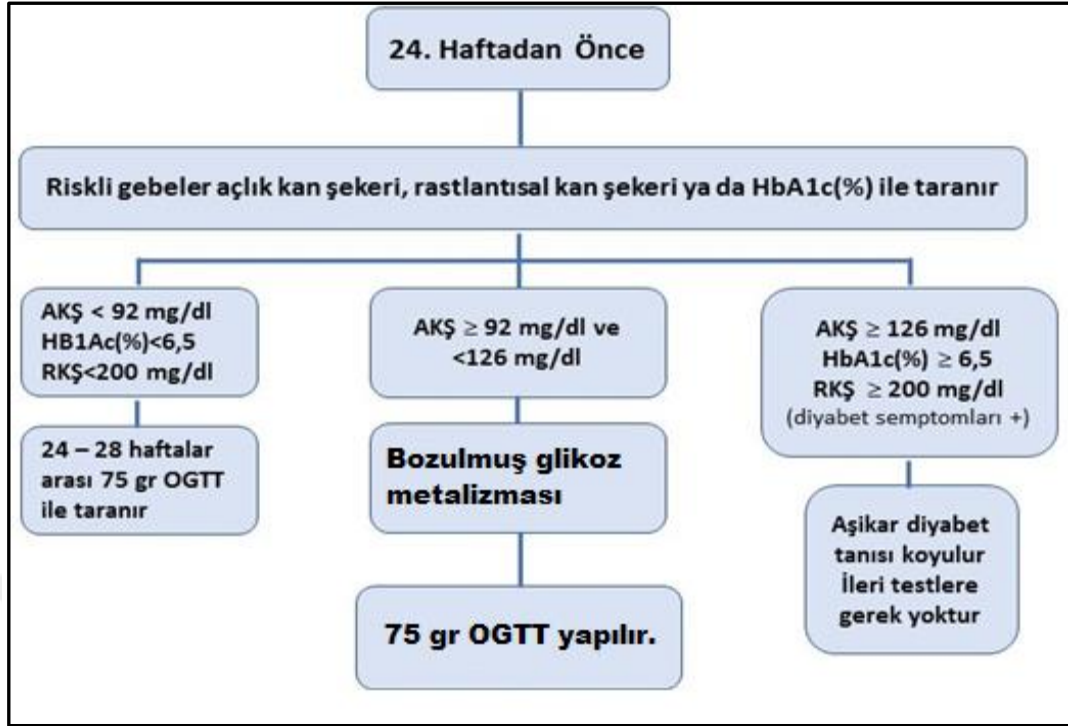
Düşük riskli grup: Karşılaştırıldığında aşağıdaki özelliklerin hepsini karşılayan hamile kişilerin GDM geliştirme riskinin düşük olduğu görülmektedir (52, 53):

- <25 yaş,
- Hispanik olmayan beyaz kişiler,
- Normal VKİ'ya sahip kişiler (<25 kg/m²),
- GDM ile ilişkili önceki glukoz tolerans bozukluğu veya olumsuz gebelik sonucu yok,
- Birinci derece akrabalarında diyabet yok.

Risk azaltma için yaşam tarzı değişiklikleri: Yaşam tarzı müdahaleleri (örneğin; diyet değişikliği, egzersiz), GDM geliştirme riski yüksek olan bireyleri, özellikle aşırı kilolu veya obez olan bireyleri ve önceki bir gebelikte GDM öyküsü olan bireyleri hedef alır. Yaşam tarzı müdahalesinin amacı, insülin direncinde iyileşmeye ve insülin sekresyonunun bozulmasına yol açan kilo kaybıdır. Tüm hastalarda da sigara bırakma teşvik edilmelidir. Genellikle kilo alımı ile ilişkilendirilmesine rağmen GDM riskini azaltabilir ve anneye ve fetüse birçok faydası vardır (11).

2.4.5. Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanı

Yaklaşık 50 yılı aşkın araştırmaya rağmen, optimal gestasyonel diyabet taraması konusunda hala bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu aşamadaki zorluk, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Konsensus Paneli (2010) tarafından belirlenen ve (Tablo 2.2) 75 gram OGTT'da gösterilen tek adımlı yaklaşımın yayınlanmasından sonra ortaya çıkan tartışmalardır. ADA bu yeni şemayı desteklese de ACOG gestasyonel diyabetin taranması ve teşhisi için iki aşamalı bir yaklaşım önermeye devam etmektedir (13). IADPSG, ilk prenatal vizitte diyabet araştırmasının popülasyonun anormal glukoz metabolizma sıklığına ve yerel koşullara göre yapılmasını önermektedir (21) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Gebelikte diyabet değerlendirilmesinde IADPSG protokolü (21)

Tablo 2.4. 75 gram oral glukoz tolerans testi

Plazma Glukozu	Glukoz Konsantrasyon Sınırı ^a		Sınır Üstü (%) Toplamlar
	Mmol/L	Mg/dL	
Açlık	5.1	92	8.3
1. Saat OGTT	10.0	180	14.0
2. Saat OGTT	8.5	153	16.1

^a Gestasyonel diyabet tanısı için 75 gram OGTT’de bu değerlerden biri veya daha fazlası aşılmalıdır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği’nden veriler, 2010.

ACOG gebeliğin 24-28. haftalarında tüm gebelerin gestasyonel diyabet açısından taranmasını önermektedir. Yüksek riskli gruptaki gebelere ise (GDM öyküsü olan, bilinen bozulmuş glukoz toleransı mevcut olan, Tip 2 diyabet için risk grubundakiler, obezler, vs...) ilk trimesterde diyabet taraması yapılmasını önermektedir. Yüksek riskli grubun erken gebelik haftalarında diyabet tanısı almaması durumunda, test gebeliğin 24-28. haftalarında gestasyonel diyabet taraması için tekrarlanmalıdır (44).

Gestasyonel diyabet taramasında farklı 2 yaklaşım ve farklı 2 tarama yöntemi mevcuttur. İki farklı tarama yaklaşımı; genel tarama ve selektif tarama olarak adlandırılırken, 2 farklı tarama yönteminde ise tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılır.

Tarama yaklaşımında genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif taramada yalnızca risk grubundakiler taranmaktadır (54) (Şekil 2.3). Tarama yöntemi olarak ise, tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilmektedir.

Tarama için, gestasyonel diyabeti tanımlayan optimal OGTT üzerinde anlaşmaya varılamamıştır. ACOG başta olmak üzere birçok dernek iki basamaklı yaklaşımı önerirken, WHO ve IADPSG tek basamaklı yaklaşımı önermektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 gram oral glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gram, sonra gerekirse 100 gram oral glukoz tolerans testine dayanır.

Düşük Risk	• Aşağıdakilerin tamamı olduğunda rutin kan glukoz testine gerek yoktur: 1. yaş<25 2. Birinci derece akrabalarda diyabet yok 3. Gebelik öncesi normal kilo 4. Doğum ağırlığı normal olması 5. Anormal glukoz metabolizması öyküsü yok 6. Kötü obstetrik öykü yok
Orta Risk	• Düşük ya da yüksek risk grubunda olmayan gebelere; 24-28. haftalar arasında OGTT uygulanır. 1. Tek basamaklı yaklaşım: Tüm hastalara tanısıl 75 gr OGTT yapılır. 2. İki basamaklı yaklaşım: 50 gr OGTT sonrası eşik değer ve üzeri değer saptanırsa tanısıl 100 gr OGTT yapılır.
Yüksek Risk	• Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası var ise hemen tarama yapılır: 1. Önceki gebeliğinde GDM veya bozulmuş glukoz toleransı öyküsü 2. Ciddi obezite 3. Birinci derece akrabalarda Tip 2 diyabet varlığı 4. Açıklanamayan fetal kayıp 5. Makrozomik doğum öyküsü • Diyabet tanısı koyulmazsa gebeliğin 24-28. haftalarında OGTT tekrarlanır

Şekil 2.3. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel diyabeti saptamada (GDM) risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi (GDM’de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi)

Bir aşamalı yaklaşım; 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrasında 2 saatlik OGTT’yi kapsamaktadır. 75 gr oral glukoz tolerans testi kriterleri Tablo 2.4’te gösterilmiştir. Buna göre bir veya daha fazla eşik değer aşıldığında GDM tanısı koyulur. Bu yaklaşım Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerika Diyabet Birliği

(ADA) ve Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) tarafından önerilmektedir (15).

İki aşamalı yaklaşımda ise; ilk olarak gebeliğin 24- 28. haftalarında 50 gr oral glukoz tolerans testi yapılmaktadır. Bu tarama testi için hastanın açlık tokluk durumu gözetilmez. Günün herhangi bir saatinde uygulanabilir. 50 gr oral glukoz yüklemesinden sonraki 1. saatte ölçülen kan glukozu eşik değerin altındaysa test negatif olarak kabul edilmektedir. 50 gr OGTT için eşik değer 140 mg/dl olarak belirlenmiştir (Tablo 2.5). Eğer kan glukoz düzeyi eşik değerin üzerindeyse gestasyonel diyabet tanısı için ikinci aşama tanı testi olan 100 gr oral glukoz tolerans testine geçilmelidir (17).

Bu durumda, ACOG tarafından bir gecelik açlık sonrası yapılan 100 gr 3 saatlik OGTT önerilmektedir. 50 gram oral glukoz testi kriterleri Tablo 2.5'te, 100 gram tanısal oral glukoz tolerans testinin yorumlanması için önerilen kriterler Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.5. 50 gram oral glukoz tolerans testi

	OGTT
	50 Gram Glukoz *
Açlık	95 mg/dL
1. Saat	140 mg/dL

*Test sonucu eşik değerlerde veya üzerinde ≥ 1 veya üzerinde glukoz değeri varsa 100 gram OGTT yapılır.

Tablo 2.6. 100 gram oral glukoz tolerans testi

	Carpenter / Coustan	Ulusal Diyabet Veri Grubu
	Plazma veya Serum: mg/dL	Plazma: mg/dL
Açlık	95	105
1. Saat	180	190
2. Saat	155	165
3. Saat	140	145

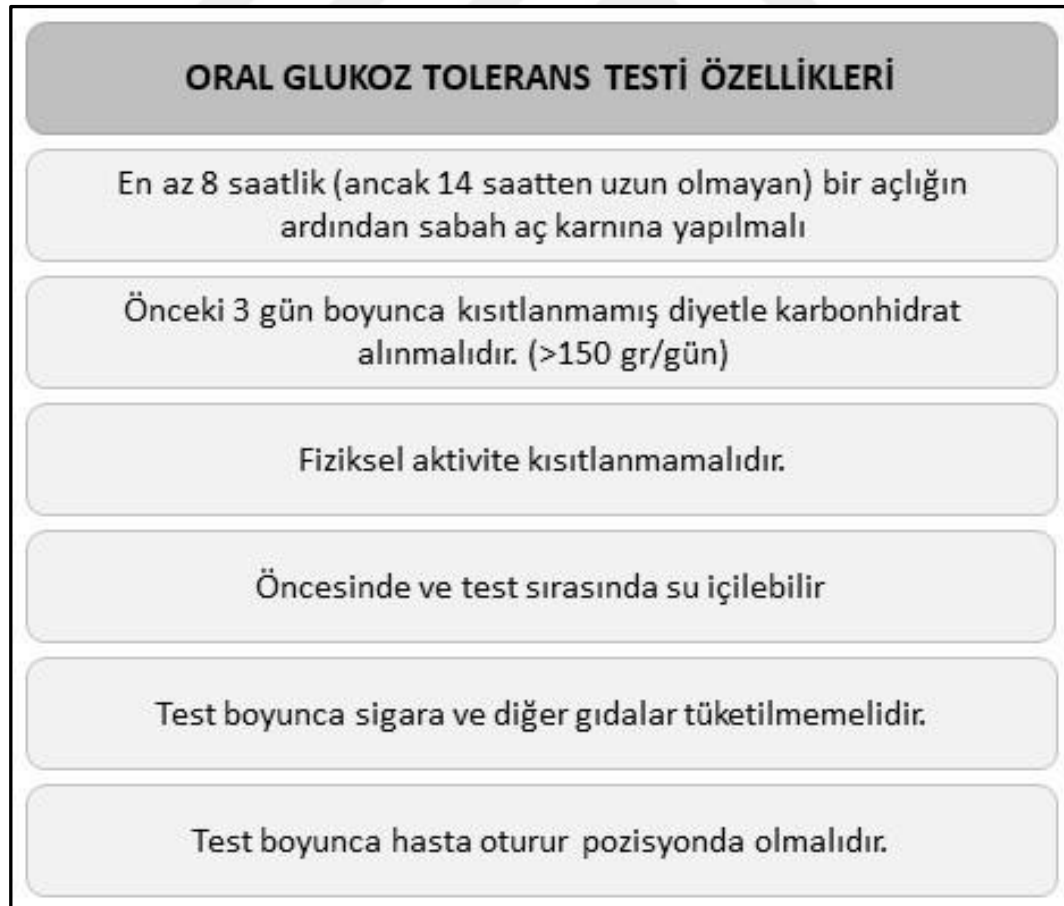
* Pozitif test sonucu bu eşik değerlerde veya üzerinde ≥ 2 değer olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2.7. Oral glukoz tolerans testlerine göre gestasyonel diyabet tanısı

	OGTT		
	50 Gram Glukoz*	75 Gram Glukoz ^a	100 Gram Glukoz ^b
Açlık	95 mg/dL	92 mg/dL	95 mg/dL
1. Saat	140 mg/dL	180 mg/dL	180 mg/dL
2. Saat	-	153 mg/dL	155 mg/dL
3. Saat	-	-	140 mg/dL

- a,b Test, en az 8 – en fazla 14 sa açlık ve en az 3 günlük kısıtlanmamış diyet sonrası yapılmalı
a Bir veya daha fazla eşik değeri aşıldığında GDM tanısı konur
b İki veya daha fazla eşik değeri aşıldığında GDM tanısı konur
* Test sonucu eşik değerlerde veya üzerinde ≥ 1 veya üzerinde glukoz değeri varsa 100 gram OGTT yapılır.
(IADPSG, 2010) Eşik değerleri ile hazırlanmıştır.

Oral Glukoz Tolerans Testi'nin yapılması gereken koşullar Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. OGTT özellikleri

2.4.5.1. Taramanın faydaları ve zararları

Gestasyonel Diyabetes mellitus için kullanılan tarama ve tanı testleri, glukoz içeren bir içeceğin içilmesini ve ardından kan şekeri ölçümünü içerir.

Potansiyel faydalar: Gebelikte diyabet taraması yapılır, çünkü diyabetli hastaların belirlenmesi ve ardından uygun tedavi bazı fetal ve maternal morbiditeleri azaltabilir: makrozomi, omuz distosisi ve preeklampsi %40 veya daha fazla azaltılabilir (54).

Potansiyel zararlar: Bazı kişiler hiperozmolar içecekleri tolere etmeyi zor bulsa da, tarama veya tanı testlerinin hiçbirisi ciddi zararlı maternal veya fetal etkilerle ilişkili değildir.

GDM teşhisi konulursa, tedavi tıbbi beslenme tedavisini, doğum öncesi ziyaretlerin sıklığını, kan glukozunu izlemeyi, olası farmakolojik tedaviyi, doğum öncesi fetal izlemeyi ve muhtemelen artan indüksiyon riskini içerir. Yaşam tarzı müdahaleleri ciddi zararlarla ilişkilendirilmezken, antihiperglisemik ilaçlar maliyetli olabilir ve ilaca ve doza göre değişen yan etkileri olabilir. GDM'nin taranması ve teşhisi, aşırı veya yetersiz tedaviye (yani, sonuç üzerinde olumlu bir etkisi olmayan tedavi) yol açabilir ve anne kaygısını artırabilir, ancak uzun vadeli psikolojik zarara dair bir kanıt yoktur (11).

2.4.6. Aşıkâr ve Gestasyonel Diyabetin Uzun ve Kısa Dönem Komplikasyonları ve Sonuçları

Rutin gebelik sorunlarına ek olarak, GDM'li hastaların doğum öncesi bakımı, glukoz bozukluğu olan hastalarda artan koşulları belirlemeye ve yönetmeye odaklanır.

Gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları pregestasyonel diyabet ile farklılıklar gösterir. Aşıkâr diyabetli kadınların aksine, gestasyonel diyabetli kadınlarda fetal anomali oranlarında genel obstetrik popülasyona kıyasla önemli bir fark gözlenmemiştir (55).

Buna karşılık ve beklenmedik bir şekilde, yüksek açlık glukoz seviyesi olan kadınlarda görüldüğü gibi ölü doğum oranlarında artış izlenmiştir. Progresif maternal hiperglisemi ile bu riskin artması, gebeliğin erken dönemlerinde aşıkâr diyabetli kadınları tanımlamanın önemini vurgulamaktadır. Aşıkâr diyabetli

gebelere benzer olarak gestasyonel diyabetli gebelerde de olumsuz maternal etkiler daha yüksek oranda hipertansiyon ve sezaryen ile doğumu içerir (13).

Gestasyonel diyabetin kısa vadeli etkileri arasında:

- Gebeliğin hipertansif bozuklukları (örneğin, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve erken doğumun potansiyel sonuçları)
- Gestasyonel yaşa (LGA) veya makrozomik yenidoğana göre büyük (ve olası sonuçları: omuz distosisi, anne ve/veya yenidoğan doğum travması)
- Operatif doğum (yardımlı vajinal veya sezaryen)
- Perinatal mortalite
- Fetal/neonatal hipertrofik kardiyomiyopati
- Yenidoğan solunum problemleri
- Metabolik komplikasyonlar (örn. hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi)
- Polihidramnios sayılabilir (56, 57).

Daha da önemlisi, maternal açlık kan glukoz seviyeleri 75 mg/dL'nin (4,2 mmol/L) üzerine çıktıkça ve postprandiyal birinci ve ikinci saat OGTT değerleri en düşük persentilden en üst seviyeye yükseldikçe bu sonuçların riskleri artar. Bu sürekli bir etkidir; artmış olumsuz obstetrik sonuç riski altındaki hastaları tanımlayan net bir eşik değer bulunmamaktadır (55, 58, 59).

Gestasyonel diyabetes mellitusun toplum temelli çalışmalarında konjenital anomalilerde küçük bir artış gözlenmiştir ve muhtemelen teşhis edilmemiş önceden var olan Tip 2 Diyabetes Mellitus ya da maternal obezite ile ilişkilidir (60, 61).

Gestasyonel Diyabetin uzun vadeli etkileri arasında:

- Annelerde: Kardiyovasküler hastalık veya Tip 2 diyabet gelişimi
 - Ergen ve yetişkin diyabetik anne çocuklarında: obezite, anormal glukoz toleransı, hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişimi
- Artan otizm riski ve diğer olumsuz nörogelişimsel sonuçlar da bildirilmiştir ve bunlar, paylaşılan çevresel ve genetik faktörler ile ilişkili olabilir (62, 63).

Maternal, fetal ve neonatal etkilerinin tamamı Tablo 2.7’de özetlenmiştir (2).

Tablo 2.8. GDM’nin fetüs, yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

Fetal
Konjenital anomali
Doğum travması
Preterm Eylem
Gelişme geriliği
Makrozomi
Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz
Maternal
Hiperglisemi
Şiddetli hipoglisemi
Kronik anemi
Preeklampsi
Sezaryen doğum
Spontan abortus
Uç organ hasarı
İdrar yolu enfeksiyonu
Postpartum kanama
Postpartum doku enfeksiyonu
Neonatal
Hipoglisemi
Hipokalsemi
Respiratuar distress sendromu
Polisitemi
Hiperbilirubinemi
Ölüm

2.4.6.1. Metabolik komplikasyonlar

Hipoglisemi: Maternal hipoglisemi genelde insülin kullanan gebelerde görülür ve temel sebebi insülin dozunun ayarlanamamasıdır. Ayrıca ilk trimesterde

hiperemesis gravidarumlu hastalarda yetersiz beslenme kan şekeri 60 mg/dl altına düşmesine ve hipoglisemi gelişimine sebep olabilir (24).

Diyabetik annelerin yenidoğanlarında görülen hipoglisemi ise; kronik maternal hiperglisemi nedeni ile fetal pankreasın β adacık hücrelerinin hiperplazisine bağlı oluşur. Yenidoğanda <45 mg/dL olarak tanımlanan hipoglisemi daha çok kontrolsüz diyabeti olan annelerin bebeklerinde görülmektedir. Bu komplikasyonun önlenmesinde, yenidoğanın aktif erken beslenmesi ve sık sık kan şekeri ölçümü faydalıdır (26).

Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz: Keton yapımı gebelikte daha kolaydır çünkü; aç kalma hızı daha fazladır. Bu nedenle gebelerde diyabetik ketoasidoz kan glukozunun daha düşük düzeylerinde de gelişebilmekte ve oluşması daha kısa süre almaktadır. Diyabetik gebelerde kan glukoz seviyesi >200 mg/dl ve beraberinde ketonüri varsa yatarak tedavi edilmelidir. İntrauterin ani bebek ölümü diyabetik ketoasidozlu gebelerde %25 daha fazla olduğu için daha sık aralıklarla fetal monitörizasyon yapılmalı veya fetal iyilik hali değerlendirilmelidir (64). Diyabetik ketoasidoz, diyabetik gebeliklerin %1'inde gelişir ve en sık tip 1 diyabetli kadınlarda görülür (65). Tip 2 diyabetli ve gestasyonel diyabetli hastalarda ise giderek daha sık görülmektedir (66).

Hiperemesis gravidarum, tokoliz için beta-sempatomimetik ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve fetal akciğer olgunlaşması için kortikosteroid kullanımı diyabetik ketoasidoza (DKA) neden olabilir. DKA'lı gebeliklerin %1'inden azı kaybedilmektedir, ancak tek bir DKA epizodundan sonra perinatal mortalite oranı %35'e ulaşabilir (67). DKA'da yönetimin en önemli temel taşı, normal salin veya Ringer laktat gibi kristalloid çözeltiler ile hızlı rehidratasyondur (13).

Diyabetik Retinopati: Tip 1 ve tip 2 diyabetin spesifik bir komplikasyonu retinal vaskülopatidir (13). Hiperglisemi ve kan şekeri disregülasyonu nedeniyle ortaya çıkan mikrovasküler düzeydeki hasar diyabetik retinopatinin temelini oluşturur. Ancak diyabetik retinopatinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Gebelik mevcut diyabetik retinopatiyi olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle; gebelik öncesinde tanı almamış aşikâr diyabetli hastaların varlığı göz önüne alındığında risk faktörü bulunduran her gebeye göz muayenesinin gebeliğin ilk trimesterında yapılması gerekmektedir (68).

Diyabetik Nefropati: mikroalbüminüri diyabetik nefropatinin en erken bulgusudur (30- 300 mg/gün arasındaki proteinüri). Aşıkâr diyabetli hastalarda gebeliğin prognozuna etki eden en ciddi komplikasyondur. Preterm eylem ve preeklampsi bu hastalarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Diyabetli olguların yaklaşık %5’inde zaten nefropati vardır ve bunların yaklaşık %40’ında preeklampsi gelişecektir. Altta yatan kronik hipertansiyonu olan olgularda ise preeklampsi oranı %55’e kadar yükselmektedir. Gebeliğin nefropatiyi olumsuz etkilemesi beklenmemektedir (69).

2.4.6.2. Gestasyonel komplikasyonlar

Preeklampsi: Preeklampsi gebelikte karşılaşılan maternal ve fetal, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik gebelerde gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı yüksek oranda artmaktadır (7). Preeklampsi GDM’li hastalarda preterm eylemin önemli sebeplerinden biridir. Pregestasyonel diyabetli gebelerde preeklampsi görülme sıklığı yaklaşık 4 kat artmaktadır, ek olarak kronik hipertansiyonu olanlarda ise preeklampsi sıklığı yaklaşık 10-12 kat artar. Diyabet tanısı gebeliğin 24. haftasından önce konulan hastalarda da preeklampsi görülme sıklığı normal gebelere göre artmıştır (70). Preeklampsinin etiyolojisinde yer alan tamamlanmamış trofoblast hücre invazyonu, plasental sorunlara neden olur. Plasentasyon sorunu, oksidatif stres, serbest radikallerin açığa çıkması, plasentadan anormal sitokin salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu, apoptozis, lökosit ve makrofajların uyarılması ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımına neden olarak sistemik vasküler hasar ve endotel disfonksiyonuna sebep olur (71, 72). Daha önce yapılan çalışmalar GDM’de endotel hasarına dair kanıtlar bulmuştur ancak, endotel disfonksiyonu GDM’de preeklampside olduğu gibi netleşmemiştir (73).

Preterm Eylem: Diyabetik gebelerde normal gebelere göre daha sık görülen preterm eylem, neonatal morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Aşıkâr diyabetli gebelerde yaklaşık 5 kat daha sık görülür. Normalde tokoliz tedavisinde beta agonist ajanlar kullanılır. Beta agonistler yan etki olarak hiperinsülinemi ve hiperglisemiye neden olabileceğinden diyabetik gebelerde kontraendikedir. Fetal

akciğer matürasyonu için kullanılan betametazon veya deksametazon tedavisi verilen diyabetik gebelere ise kan şekeri takibi daha sık yapılmalıdır (74).

Polihidroamnios: Diyabetik gebelikler genellikle artmış amniyotik sıvı indeksi ile komplike hale gelir. Aşikâr diyabet tanısı olan gebelerde %15-25 oranında görülmektedir. Kan şekeri regülasyonu kötü olan diyabetik gebelerde amnion sıvısının miktarı ve yapımı artmaktadır. Diyabetik gebelerde amnion sıvısındaki glukoz seviyesi ile amnion sıvı miktarının doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Oluşan polihidroamniosun temel nedeninin annedeki hiperglisemiye bağlı olarak gelişen fetal hiperglisemi ve glukozüri olduğu düşünülmektedir (24, 75).

Enfeksiyon: Diyabetik gebeliklerde birçok enfeksiyonun normal gebeliklere göre görülme sıklığı daha yüksektir. Yaygın olanlar arasında; kandida vulvovajiniti, solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve puerperal pelvik sepsis bulunur (13). Ayrıca diyabetli kadınlarda sezaryen doğumdan sonra postoperatif yara komplikasyonlarının sıklığı da artmıştır (76).

2.4.6.3. Fetal komplikasyonlar

Makrozomi: Gestasyonel haftadan bağımsız olarak 4500 g üzerindeki fetüsler makrozomik olarak sınıflandırılmaktadır. Makrozomi sıklığı diyabetik gebelerde 3 kat artmış görülmektedir. Bu fetuslarda yağ birikimi omuz bölgesinde ve üst gövdede olduğundan omuz/baş oranı artmıştır. Bu durum omuz distosisi ve sezaryen doğum oranını arttırmaktadır (13). Diyabetik anne bebeklerinde omuz distosisi riski, aynı kilodaki diyabetik olmayan anne bebeklerine nazaran artmıştır. Kalp, karaciğer, pankreas, böbrek üstü bezleri, yağ ve kas dokusu gibi insüline duyarlı dokularda hiperplazi görülmektedir. Maternal hiperglisemiye karşı oluşan fetal hiperinsülinemi durumu makrozomiye ortam sağlamaktadır (77). Beyin dışında çoğu fetal organ, diyabetik bir kadının fetusunda makrozomiden etkilenir.

Baş çevresi / Karın çevresi (HC/AC) oranı, bu orantısız büyümenin esas olarak makrozomik fetusa sahip diyabetik gebeliklerden meydana geldiğini göstermektedir. Artmış fetal büyüme özellikle kötü glisemik kontrolü olan kadınlarda belirgindir (13).

Açıklanamayan Fetal Ölüm: Açıklanamayan intrauterin ölümün prevalansı yaklaşık %1-2 oranındadır. Dünya çapında, aşikâr diyabetli gebelerde fetal ölüm riski 3-4 kat daha yüksektir (78). Açıklanamayan ölü doğumlar sıklıkla aşikâr diyabetik hastalarda görülmesine rağmen, gebeliğin 35. haftasından sonra ve doğumdan önce GDM'li hastalarda da görülebilmektedir. Bu ölü doğumlar açıklanamamaktadır çünkü belirgin plasental yetmezlik, plasental abrupsiyon, fetal büyüme kısıtlaması veya oligohidroamniyos gibi ortak faktörler tanımlanmamıştır. Bu fetuslar genellikle gebelik haftasına göre büyüktür ve çoğunlukla geç üçüncü trimesterde kaybedilirler. Açıklanamayan bu ölü doğumlar kötü glisemik kontrol ve vasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir ve aşikâr diyabetli hastalarda gestasyonel diyabetli hastalardan daha sıktır (13).

Bu nedenle, kan şekeri takibinin ve antenatal izlemin daha sık yapılması, diyabetli hastalarda üzerinde durulması gereken bir husustur (79).

Abortus: Erken gebelik kaybının kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (13). Kan şekeri regülasyonu kötü olan diyabetik hastalarda spontan düşük oranı artmıştır. Diyabetik gebelerde abortus oranı yaklaşık %25'tir (80). Gestasyonel diyabetli gebelerin değil aşikâr diyabetli hastaların bir komplikasyonudur. Çünkü; GDM tanımı gereği erken gebelik kaybı haftalarından sonra tanı alan bir durumdur. Abortusun önlenmesi aşikâr diyabetli hastaların gebelik öncesi kan şekeri takibi ile önlenmektedir (81).

Malformasyonlar: Tip 1 diyabetli kadınlarda majör malformasyon insidansı iki kat artmaktadır ve yaklaşık oranı %11'dir (82). Artan HbA1C seviyeleri ve majör malformasyon oranları açıkça ilişkilidir. Diyabetik gebeliklerde görülen perinatal ölümlerin yarısını bu grup oluşturur. Kaudal regresyon sekansı, maternal diyabetle sıklıkla ilişkili nadir görülen bir komplikasyondur (83). Aşikâr diyabetli kadınların aksine, gestasyonel diyabetli kadınlarda fetal anomali oranlarında genel obstetrik popülasyona kıyasla önemli bir fark gözlenmemiştir (55).

2.4.6.4. Neonatal komplikasyonlar

Aşikâr diyabet ve gestasyonel diyabetin neonatal etkileri arasında ise artmış; respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve kardiyomiyopati riski sayılabilir (26).

2.4.7. Gestasyonel Diyabetin Yönetimi

1990'lı yılların ortalarına kadar White sınıflaması yönetimin temel taşıydı. Birkaç yıldır ACOG artık White Sınıflaması'nı (Tablo 2.9) önermemektedir. Bunun yerine, mevcut odak diyabetin gebelik öncesi varlığı veya ilk olarak gebelik sırasında teşhis edilip edilmediğine odaklanılmıştır ve Tablo 2.1'de gösterilen ADA 2017 verilerine göre düzenlenmiş sınıflamanın kullanılmasını önermektedir (26).

Tablo 2.9. White Sınıflaması

Sınıf	Tanım
A1	Diyet kontrollü gestasyonel diyabet
A2	İnsülin ile tedavi edilen gestasyonel diyabet
B	20 veya daha büyük yaşta başlayan ve 10 yıldan az süredir var olan diyabet
C	10 ile 19 yaşları arasında başlayan diyabet
D	10 yaşından önce başlayan, benign retinopati veya hipertansiyonun eşlik ettiği diyabet
F	500 mg/gün üzerinde proteinüri ile nefropatinin eşlik ettiği diyabet
R	Proliferatif retinopati veya vitreus kanamasının eşlik ettiği diyabet
H	Aterosklerotik kalp hastalığı ile beraber diyabet
T	Önceki böbrek nakli
<i>*B'den T'ye kadar olan sınıflar insülin tedavisi gerektirir.</i>	

İyi glisemik kontrolü sürdürmek, GDM ile ilgili komplikasyonların sıklığını ve şiddetini azaltmak için en önemli noktadır (11).

Glukoz izlem ve kontrolü: glisemik kontrol, diyabetik gebeliklerin yönetiminin temel taşıdır.

ADA ve ACOG tarafından önerilen antepartum glukoz hedefleri şunlardır:

- Açlık kan glukoz konsantrasyonu: <95 mg/dL
- Postprandiyal birinci saat kan glukoz konsantrasyonu: <140 mg/dL
- Postprandiyal ikinci saat kan glukoz konsantrasyonu: <120 mg/dL

Yetersiz glukoz kontrolüne karşı optimal olmayanı tanımlamak için standart bir kriter yoktur. Hedef aralığın %20-30 üzerindeki glukoz değerlerinin optimalin altında olduğu düşünülmelidir (11).

ACOG ve ADA GDM'li kadınlar için günde 4 kez glukoz izlemine önermektedir. İlk kontrol açken ve diğerleri her yemekten sonra birinci veya ikinci saatte yapılmalıdır (26).

Gestasyonel diyabetli kadınlar, açlık kan glukoz seviyesine göre iki farklı fonksiyonel grupta değerlendirilebilirler. Diyetle regüle gestasyonel diyabet (White sınıflamasına göre A1) veya farmakolojik yöntemlerle tedavi edilen gestasyonel diyabet (White sınıflamasına göre A2) (26).

Fetal Gözetim: ACOG pregestasyonel diyabetli gebelerde artmış fetal anomali riskinden dolayı glisemik kontrolü daha iyi sağlamak için antepartum fetal testleri önermektedir (44). Bu nedenle, aslında aşikâr diyabeti olan ve kan şekeri regülasyonu bozuk olan ama gebelik öncesi tanı almamış diyabetik gebelerde yakın fetal monitörizasyon yapılmalıdır. Diyetle regüle, iyi glisemik kontrollü seyreden ve herhangi bir perinatal risk faktörü bulunmayan gebelerde antepartum tarama konusunda yeterli delil yoktur. Bu nedenle fetal testlerin kullanımını asıl belirleyen faktör GDM'nin ciddiyeti yani öglisemik olup olmadığı ve diğer risk faktörleri belirler. Eğer diyabetik gebenin kan şekeri regülasyonu normal seyrindeyse, aynı zamanda fetal bir komplikasyonu yoksa rutinde gebeliğin 39.haftasından önce doğum önerilmemektedir (23, 84).

Fetal büyümenin izlenmesi: Metabolik kontrol derecesine ve tedavi alıp almadığına bakılmaksızın, GDM'li tüm hastalar için fetal büyümenin izlenmesinde fetal ağırlığın tahmini için 36 ile 39. Haftalarda en az bir üçüncü trimester ultrason muayenesi yapılmalıdır. Doğumdan önce hızlanmış fetal büyümenin belirlenmesi, omuz distosisinden ve yol açtığı travmalardan kaçınmak için planlı sezaryen doğumdan fayda görebilecek olguları seçmede önem taşımaktadır (85).

Fetal ağırlığın tahmini zordur çünkü fetal büyüme değerlendirme yöntemlerinin hiçbirisi yeterli performansı göstermez; hiçbir yöntem gebelik yaşına uygun fetusun belirlenmesine sensitif veya spesifik değildir (86, 87).

Doğum zamanlaması: GDM'li hastaların yönetiminde en tartışmalı konulardan biri doğumun başlatılıp başlatılmayacağı ve eğer öyleyse, ne zaman

başlatılacaktır. İndüksiyonun başlıca potansiyel faydaları, geç ölü doğumdan kaçınma ve devam eden fetal büyümenin doğumla ilgili komplikasyonlarından kaçınmadır, örneğin omuz distosisi veya ilerlememe nedeniyle sezaryen doğum gibi. Potansiyel dezavantajlar, indüksiyon riskleri (örneğin, daha uzun doğum eylemi, artan müdahale eğilimi) ve indüksiyon 39 haftadan önce ise artan neonatal morbiditedir. Artan kanıtlar, GDM’li hastalarda doğum eyleminin başlatılmasının, beklenen yönetimden daha yüksek sezaryen doğum oranları ile sonuçlanmadığını göstermektedir (88, 89).

GDM’de doğumun optimal zamanlaması iyi tasarlanmış çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Mevcut veriler güçlü bir kanıta dayalı öneri verilmesi için yetersizdir. Uygulama bu nedenle dünya çapında farklılık göstermektedir (88, 90-93).

Klinik uygulama değişmekle birlikte, öglisemik hastaların elektif olarak (A1 GDM) 39+0 gebelik haftasından önce doğurtulmaması hususunda fikir birliği vardır. 39+0 ile 41+0 gebelik haftaları arasında indüksiyon planlanması, post-term ve doğum sonrası gebelikle ilişkili riskleri azaltır. Ancak indüksiyon zamanlaması hala tartışmalıdır (94).

Glukoz seviyeleri tıbbi olarak yönetilen GDM’li hastalar veya suboptimal glukoz kontrolü olan hastalar için, doğumun 39+0 haftasında başlatılması önerilir. 39+0 gebelik haftasındaki ölü doğum hızının bu hastalar için sonraki haftalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir (95).

Erken dönem doğum (37+0 ile 38+6 hafta) iyi kontrol edilen glukoz seviyeleri olan farmakolojik tedavi edilen GDM’li hastalar için endike değildir. Çünkü ölü doğum riski düşüktür ve bu gestasyonel haftada neonatal morbidite oranları artmaktadır (96). ACOG, ilaçla iyi kontrol edilen GDM’li hastalar için 39+0 ile 39+6 gebelik haftasında doğum önerir (96). Bununla birlikte eşlik eden bir tıbbi durum (hipertansiyon vs.) varsa veya farmakolojik tedavide kontrol optimalin altındaysa, doğum klinik olarak belirtildiği gibi 39+0 gebelik haftasından önce yapılmalıdır (92, 97).

Planlı sezaryen: Planlı sezaryen doğum travmasını önlemek için tipik olarak 39+0 haftada GDM’li ve tahmini fetal ağırlığı ≥ 4500 gram olan hastalara sunulur. Omuz distosisinden kaynaklanan doğum travması riskini azaltmak için planlı

sezaryen doğumunun yapılması gereken fetal ağırlık eşiği tartışmalıdır. Tahmini fetal ağırlığı ≥ 4500 gram olan diyabetik gebeliklerde, bir kalıcı brakial pleksus yaralanmasını önlemek için 443 sezaryen yapılması gerektiği tahmin edilmektedir (85). Bu durumun artan sezaryen risklerini haklı gösterip göstermediği tartışmalıdır. GDM hakkındaki ACOG uygulama bülteni, GDM'li ve tahmini fetal ağırlığı ≥ 4500 gram olan hastalarla planlı sezaryen doğumun risk ve yararlarının tartışılmasını önermektedir (44).

Doğum sırasında glisemik izlem: Oral kalori alımı tipik olarak azaldığından ve uterus kasılmaları ekstra enerji gerektirdiğinden, insülin gereksinimleri genellikle doğum sırasında azalır. Diyetle regüle GDM'li hastalarda doğum sırasında hiperglisemi gelişmez bu nedenle kan şekeri kontrolüne gerek yoktur (11).

Antepartum öglisemiyi sürdürmek için insülin kullanan GDM'li hastalar, öglisemiyi sürdürmek için doğum sırasında insüline ihtiyaç duyabilirler. Bu nedenle doğum sırasında kan şekeri kontrolü gereklidir, ancak intrapartum maternal hipergliseminin olumsuz bir neonatal sonuca yol açması nadirdir (98).

Aşık diyabetli gebelerde ve GDM'li gebelerde antepartum ve intrapartum yönetimin temel amacı, maternal hiperglisemiyi önleyerek postpartum fetal hipoglisemi riskini azaltmaktır (11).

2.4.8. Gestasyonel Diyabetin Tedavisi

Maternal ve neonatal morbiditenin azaltılabilmesi için, GDM'li gebelerin tanı ve tedavi alması önemlidir. ABD Önleyici Hizmetler Birimi tarafından 2013 yılında yapılan randomize çalışmaların meta-analizi ve sistemik gözden geçirme sonucunda GDM'nin uygun yönetiminin makrozomik doğum, preeklampsi ve omuz distosisi gibi komplikasyonların insidansını azaltmada anlamlı olduğu belirtilmiştir (54). GDM'nin uygun yönetimi uygun diyetle beslenme tedavisi, kendi kendine kan glukozu takibi ve gerektiğinde insülin tedavisini içermektedir (54).

Gestasyonel diyabette ilk basamak yaklaşım yaşam tarzı değişikliğidir. Ardından uygun diyet ile beslenme yapılmalı ve düzenli olarak kendi kendine kan glukoz takipleri yapılmalıdır. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre GDM'li hastaların yaşam tarzı değişikliği yaparak %85'i hedef kan glukoz seviyelerine

ulaşabilir. GDM’li hastaların hangi sıklıkta kan glukoz takibi yapması gerektiğine dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Genellikle önerilen yaklaşım bir açlık ve üç öğün postprandiyal 1. veya 2. saat olmak üzere günde en az dört kez kan glukozunun ölçölmesidir. Eğer uygun diyetle hastanın kan glukoz seviyeleri regüle ise sıklık azaltılabilir (99, 100).

Diyabet tanısında açlık kan glukoz seviyeleri önemli olmasına rağmen, fetal makrozomi ve diğer morbiditeler için tokluk kan şekeri daha önemlidir. Bu nedenle GDM’li hastalarda hem açlık hem tokluk kan glukoz seviyeleri takip edilmelidir (101).

GDM’li gebelerin bir diyetisyen tarafından takibe alınmalı ve gerekli ise diyet düzenlenmelidir. Beslenme tedavisi; kan şekeri regölasyonunun sağlanması, ketozisin önlenmesi ve annenin yeterli kilo almasını sağlamayı hedefler. Beslenme tedavisi tek başına %75 gebede kan şekeri regölasyonu sağlamak için yeterlidir (102).

GDM’li hastaların kalori gereksinimleri, GDM’si olmayan gebelerle aynıdır (103). Gebelik öncesi VKİ’si sağlıklı aralıkta olan bireyler için, ilk trimesterdeki kalori gereksinimleri hamilelik öncesi ile aynıdır ve genellikle ikinci trimesterde günlük 340 kalori ve üçüncü trimesterde günlük 452 kalori artar (104). Zayıf, fazla kilolu veya obez kişiler özel kalori gereksinimlerini belirlemek için bir diyetisyenle görüşmelidir.

Gebeliğin başlangıcında ideal vücut ağırlığında (VKİ: 20-25) bulunan gebeler için kalori alımı 30 kcal/kg/gün, fazla kilolu gebeler (VKİ: 25-30) için 22- 25 kcal/kg/gün ve obez (VKİ >30) gebeler için ise kalori ihtiyacı 12- 14 kcal/kg/gün olmalıdır. Ancak hesaplandığında daha düşük kalori ihtiyacı çıkan obez gebeler ketozisi önlemek için yine de günde en az 1800 kalori tüketmelidir. Doğru miktarda kilo alımı, kan şekeri hedefini ve besin alımını sağlamak için fazla kilolu gebelerde dahi kalori miktarı 40 kcal/kg/gün’e kadar arttırılabilir (105).

Egzersiz açlık ve tokluk kan glukozunu, kas kitlesini artırarak ve insüline doku direncini azaltarak düzenlemeye yardımcı olur. Bu şekilde GDM tanısı alan hastaların bazılarının insülin kullanım gereksinimi ortadan kaldırılabilir (106-108).

Uygun diyet tedavisi ile kan şekeri regölasyonu sağlanamayan hastalarda farmakolojik tedavi başlanması gerekir. Ancak tedavinin başlanması için optimum

bir eşik değeri belirlenmemiştir. Bu nedenle; aşağıdaki hedef kan glukoz seviyelerinden herhangi birine göre yüksek seyreden hastalarda tedavi başlanabilir (108):

- Açlık kan glukoz konsantrasyonu >95 mg/dL (5.3 mmol/L),
- Postprandiyal birinci saat kan glukoz konsantrasyonu >140 mg/dL (7.8 mmol/L),
- Postprandiyal ikinci saat kan glukoz konsantrasyonu >120 mg/dL (6.7 mmol/L).

Kan şekeri regülasyonu sağlanamayan ve farmakolojik tedavi gereksinimi ortaya çıkan hastalarda iki seçenek mevcuttur. Bunlar; insülin (ilk tercih) ve seçilmiş bazı oral antihiperglisemik ajanlardır. Tarihsel olarak insülin tedavisi, beslenme ve egzersize rağmen hedef kan glukoz seviyelerine ulaşamayan GDM'li gebelerde ilk tercih tedavi olarak kabul edilmiştir. Plasentayı geçmez ve kullanıldığında sıkı glisemik kontrol sağlanır. İnsülin tedavisi tipik olarak GDM'li kadınlarda açlık seviyeleri sürekli 95 mg/dl'yi aşarsa başlanır (26). ACOG ayrıca postprandiyal 1. saat seviyeleri 140 mg/dL kalıcı olarak aşan veya 2. saat >120 mg/dL olanlarda insülinin düşünülmesini önermektedir (44).

Oral antihiperglisemik ajanlar diyabetik gebelerde ilk tercih tedavi yöntemi olmamakla birlikte; farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyan ancak insülin tedavisini kabul etmeyen veya buna uyum göstermeyen hastalarda tercih edilebilir. FDA tarafından onaylanmamasına karşın; ACOG (44) ve ADA (102), belirli durumlarda oral antihiperglisemik ajanların (metformin veya gliburid) kullanımını onaylamışlardır. ACOG, insülin tedavisini reddeden ya da güvenli şekilde uygulayamayacak olan gebelerde oral antihiperglisemik ajan önermektedir. Ayrıca oral antihiperglisemik ajan olarak gliburidden çok metformin tercih edilmektedir (109).

Temel prensip GDM'li gebelerde uygun diyet tedavisine rağmen hedef kan glukoz seviyelerine ulaşılamıyor ise insülin tedavisine geçmektir. İnsülin dozu, hiperglisemi derecesi, etnik özellikler, obezite ve diğer demografik kriterler göz önünde bulundurularak kişiye göre ayarlanmalıdır. Ancak daha önceki çalışmalarda, genel yaklaşım gebelerde insülin dozunun kilogram başına 0.7-2 U (ünite) olması gerektiği yönündedir (110). Tedaviyi optimize etmek, ilerleyen

gebelikle birlikte artan insülin gereksinimini saptamak ve doz titrasyonunu sağlayabilmek için günlük kendi kendine en az 4 kez yapılan kan glukoz seviyelerine bakılır ve insülin dozu buna göre ayarlanır (109).

Diyabetik gebelere insülin tedavi başlanacağına hastane yatışı gerekli değildir. Ancak, kendi kendine kan glukoz takibi yapılabilmesi, insülin kullanımı ve çoklu dozların ayarlanması öğretilmeli ve gerekirse bunlar için hasta hospitalize edilmelidir. Yeterli konvansiyonel terapiden daha etkili veya gerekli olduklarını gösteren bir veri olmadığından, GDM’li hastalarda insülin pompaları tercih edilmez (110, 111).

Kan şekeri regülasyonu iyi kontrol edilemeyen hastalar için insülin başlanırken en uygun tedavi yaklaşımı aşağıdaki gibidir:

1. Yalnızca açlık kan şekeri yüksek olanlarda; başlangıç tedavisinde NPH gibi orta etkili bir bazal insülin yatmadan önce verilir (akşam yemeğinden önce de tercih edilebilir); 0.2 U/kg başlangıç dozu olarak kullanılır. NPH insülin yoksa bunun yerine uzun etkili bir insülin analogu (insülin glargin veya detemir) kullanılabilir (100).
2. Yalnızca postprandiyal kan şekeri yüksek olanlarda, yemeklerden hemen önce 6-10 ünite hızlı etkili insülin analogları (aspart veya lispro) başlanır (100).
3. Hem açlık hem de postprandiyal kan şekeri yüksek olanlarda ise; glisemik kontrolü ve perinatal sonuçları iyileştiren günde 4 enjeksiyon rejimi kullanılır. Başlangıç dozu gebeliğin trimesteri ve vücut ağırlığına göre hesaplanır (bazal ve bolus dozlarına bölünmüş olarak ikinci trimesterde 0.9 ünite/kg ve üçüncü trimesterde 1.0 ünite/kg). Şiddetli obezitesi olan hastalarda, gebelik ve obezitenin kombine insülin direncini yenmek için başlangıç insülin dozlarının 1,5 ila 2 ünite/kg’a çıkarılması gerekebilir. Toplam günlük dozun 2/3’ü sabah, 2/3’ü bazal insülin ve 1/3’ü kahvaltıdan 15 dakika öncesine kadar hızlı etkili insülin olarak verilir. Toplam günlük dozun üçte biri ise akşam, bu dozun yarısı akşam yemeğinden 15 dakika öncesine kadar hızlı etkili insülin olarak, diğer yarısı bazal insülin olarak

gece dozunda verilir. Öğle yemeğinden sonra öğle yemeği hiperglisemisi devam ederse, öğle yemeğinde hızlı etkili insülin eklenebilir (100).

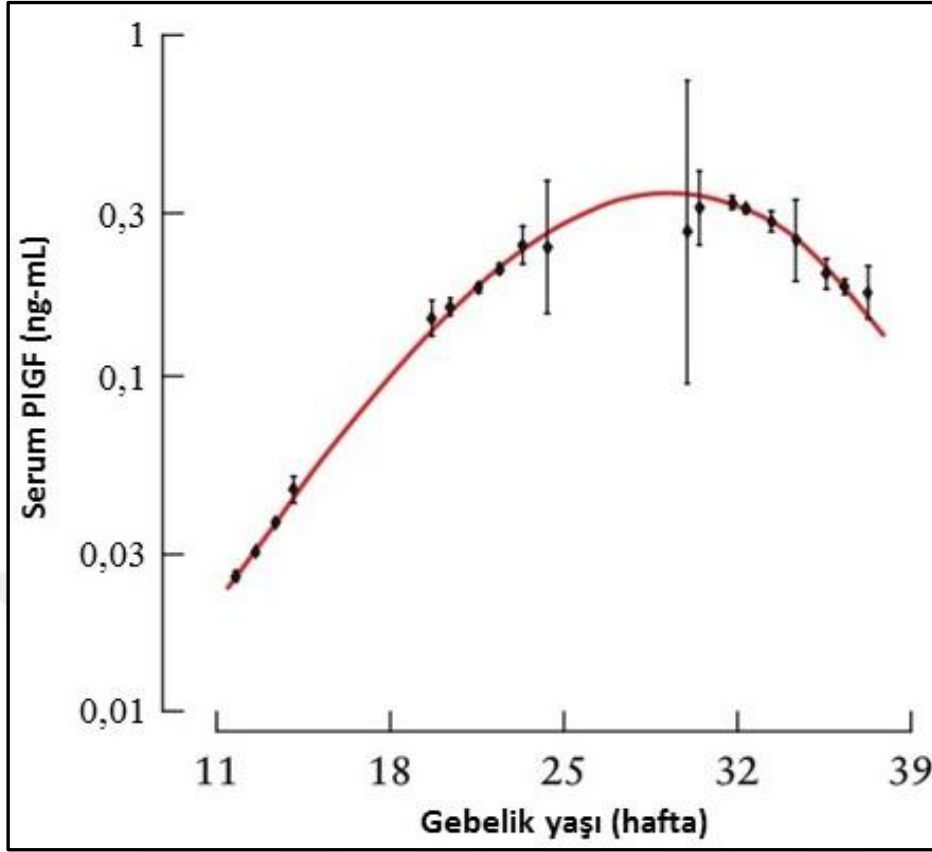
2.4.9. Postpartum Değerlendirme

İnsülin direnci plasentanın atılmasından sonra hızla azalır ve böylece GDM’li gebelerin çoğu doğumdan hemen sonra normoglisemik olur. Ancak çoğu obstetri kliniğinde buna rağmen postpartum 24 ile 72 saat kan glukoz seviyesi takibine devam edilir (112). Bunun sebebi GDM tanısı alan bazı hastaların aslında aşikâr diyabete sahip olması ancak tanınmamasıdır. Açlık kan şekerleri $126 \geq$ mg/dl veya rastgele glukoz ölçümü ≥ 200 mg/dl aşikâr diyabet edilerek doğum sonrası tedaviye devam edilmelidir. Doğum sonrası normal seyreden kan glukoz seviyeleri doğum sonrası oral glukoz tolerans testi ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Bu hastalara, doğumdan 4-12 hafta sonra diyabet tanısı için 2 saatlik 75 g OGTT yapılmalıdır, normalse 3 yıl sonra tekrarlanmalıdır (113). Çünkü; GDM’li gebelerde Tip 2 diyabet gelişme riski 7 kat artmıştır (54, 110).

Gözlemsel çalışmalara dayanarak, emzirmenin diyabet öyküsü olan annelerde tip 2 diyabet gelişimini önleyebileceği söylenebilir (112).

2.5. Plasental Growth Faktör (PlGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin yeni bir üyesi olarak plasental büyüme faktörü (PlGF), büyük bir kısmı plasentada sentezlenen ve sinsityotrofoblastlar tarafından gebeliğin 6. haftasından itibaren maternal kana salınan bir pro-anjiyogenik faktördür. Normal bir gebelikte PlGF salınımı nonlineer olup 6. gebelik haftasından itibaren artarak, 30. gebelik haftasında pik değere ulaşır ve doğuma kadar düşme eğilimi gösterir (Şekil 2.5) (5).



Şekil 2.5. PlGF'nin gebelik haftasına göre seyri (5)

PlGF insan plasentasında üretilen ve kromozom 14'te bulunan PGF geni tarafından kodlanan bir anjiyojenik proteindir(114). PlGF'nin asıl görevi plasental gelişimde proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesidir (6).

Gebelik sırasında ana odak, büyük bir geçici endokrin organ olarak kabul edilebilecek plasentadır. Placenta, insan koryonik gonadotropini (hCG), progesteron, estradiol, insan plasental laktojeni (hPL), somatotropik hormon, kortizol, plasental büyüme faktörü (PlGF), soluble FMS benzeri tirozin kinaz 1 (SFLT-1), gebelik ilişkili plazma proteini (PAPP-A), prolaktin ve sitokinler gibi çeşitli hormonlar üretir (115). Bu hormonların çoğu, gebelik ile ilişkili insülin direncinin (IR) oluşumuna katkıda bulunur (116, 117). Gebelik sırasında aşırı kilo alımının yanı sıra önceden mevcut olan aşırı kilo veya obezite, IR'nin derinleşmesi ile ilişkilidir (118). IR'nin hamilelik sırasında karbonhidrat bozukluklarının ortaya çıkması için bir öncü haline gelebileceği iyi bilinmektedir (117).

PIGF'nin plasental damar ağının gelişimini ve işlevini desteklediğine dair yerleşik bilgiler vardır (119). Ayrıca diyabetik gebeliklerdeki plasentaların daha yüksek toplam plasental terminal villus alanı ve artan sayıda küçük damar ile karakterize olduğuna dair kanıtlar vardır (120, 121). PIGF'nin perinatal tıptaki rolü birçok araştırmaya konu olmaktadır (122). Buna paralel olarak, önceki çalışmalar, GDM ile ilişkili hiperglisemiye yanıt olarak PIGF gibi anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunun arttığını gözlemlemiştir (3, 5, 8, 9, 123, 124). Artan PIGF seviyeleri, hipergliseminin neden olduğu plasental hipoksiye yanıt olarak telafi edici bir anjiyogenetik mekanizmayı da yansıtabilir. Genel olarak, GDM plasentaları, koryonik villus başına daha fazla endotelyal hücre ve plasental kan damarı sunan pro-anjiyojenik bir durumdadır (42, 125).

PIGF, preeklampsi ve doğum ağırlığı sapmaları gibi bozulmuş plasantasyonla ilgili gebelik komplikasyonları için birinci trimester biyobelirteç olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (9). GDM gelişen gebeliklerde PIGF seviyelerini inceleyen çalışmalar mevcuttur (8, 9). Bu çalışmalarda 11-14 gebelik haftaları arasında maternal özellikler ve maternal serum PIGF konsantrasyonunun bir kombinasyonu ile GDM gelişimini öngörme potansiyeli araştırılmış ve GDM gelişen gebe kadınlarda birinci trimester maternal serum PIGF düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve %74 duyarlılıkla PIGF kombinasyonu ile GDM için etkili birinci trimester taraması sağlanabileceği gösterilmiştir (9).

Önceki çalışmalarda PIGF seviyelerinin gestasyonel diyabetes mellitusta arttığı gösterilmiştir (5, 8, 9). Ancak birkaç çalışmada ise maternal serumda kontrol grubuna göre artmadığı ve plasental PIGF seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada ise tip 1 ve tip 2 DM'de azaldığı gösterilmiştir (10).

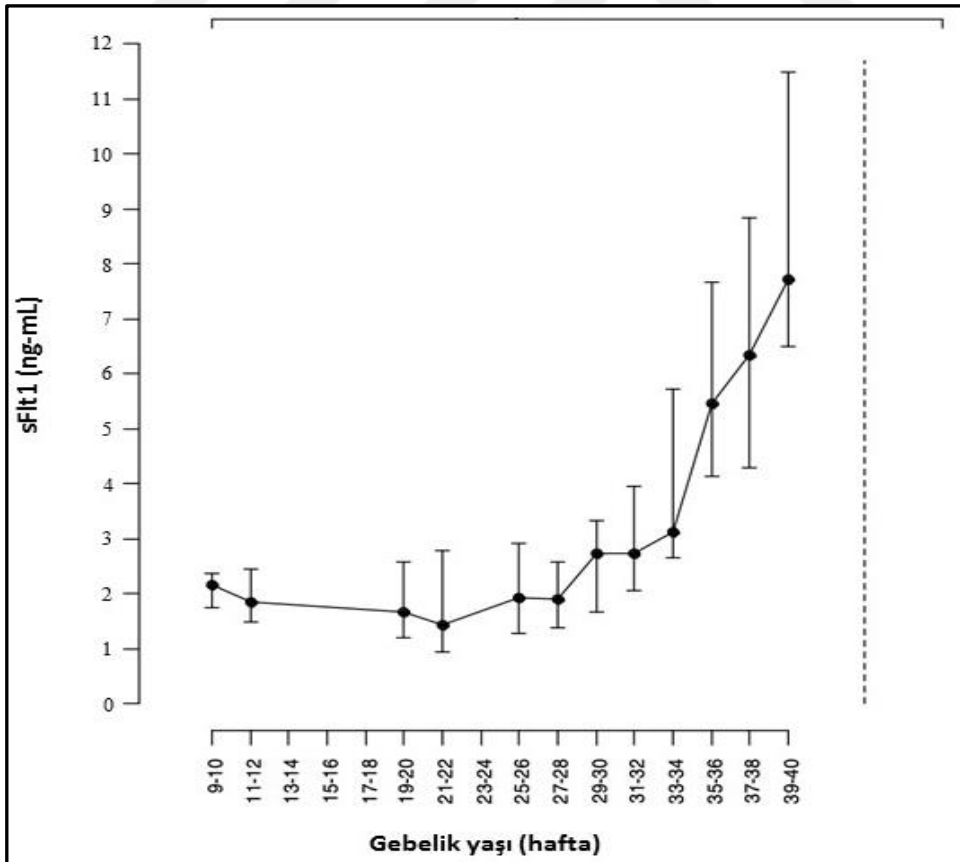
Başka bir çalışmada ise; PIGF'nin normal ve hiperglisemik hastaların serum konsantrasyonlarında anlamlı bir fark olmaması, glukoz seviyeleri üzerindeki kontrolün vasküler sistemlerde endotel disfonksiyonunu azaltabileceğini düşündürmektedir (122). Glukoz seviyelerinin düşürülmesi, hipergliseminin endotel hücreleri üzerindeki hipoksemik etkisini azaltabilir (122).

Tüm bu veriler gözden geçirildiği zaman, GDM ve PIGF düzeyi hakkında literatürde yalnızca sınırlı sayıda ve kafa karıştırıcı bilgiler bulunmaktadır. Ayrıca, sürekli doğum öncesi gözetime ve GDM etkilerinin azalmasına rağmen, GDM

tanısı alan kadınlar ve çocuklarının gelecekte metabolik sendrom, diyabet veya kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılığı daha yüksektir ve bu durum, bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını bilimsel bir gereklilik haline getirmektedir.

2.6. Soluble FMS-Like Tirozin Kinaz -1 (SFLT-1)

Anti- anjiyojenik soluble FMS-like tirozin kinaz (SFLT-1) ise; endotelial hasara bağlı olarak ortaya çıkan bir anti- anjiyojenik proteindir. Anti-anjiyojenik sFlt-1, kromozom 13'te yer alan FLT1 geni tarafından kodlanır(114). Daha önce yapılan çalışmalarda gestasyonel haftayla birlikte gebelik boyunca arttığı gösterilmiştir (Şekil 2.6) (126, 127). Bu nedenle preeklampside artarak; VEGF ve PlGF gibi anjiyojenik faktörlerin hücre duvarı reseptörüne bağlanmasını engeller. Hem preeklampsisi hem de gestasyonel diyabetes mellitus endotelial hasara sebep olduğundan; gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebelerde preeklampsisi sıklığı artmış olarak karşımıza çıkar (3, 7).



Şekil 2.6. SFLT-1'in gebelik haftasına göre seyri (126)

GDM’de insülin direnciyle sonuçlanan insülin sinyallemesinin bozulması, Preeklampsi (PE) ile ilişkili plasental endotelial disfonksiyonla da ilişkilidir (128). PE, dünya çapında fetal-maternal mortalite ve morbiditenin ana nedenleri olan ciddi, çok faktörlü gebelik kaynaklı bir sendromdur. PE anomalilerine temel olarak proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve anti-anjiyogenik faktörlerin plasental salınımı aracılık eder (129).

Bunlar arasında, anti-anjiyogenik çözünür FMS benzeri tirozin kinaz-1 (SFLT-1) ve pro-anjiyogenik Plasental Büyüme Faktörü (PlGF) arasındaki dengesizliğin, endotel hasarı başlangıcı için çok önemli olduğuna inanılmaktadır. Normal plasenta gelişimi sırasında, Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) ve PlGF, trofoblast büyümesini ve farklılaşmasını, villöz anjiyogenezi ve maternal spiral arterlerin yeniden şekillenmesini düzenler (12,13). PE’de, plasental oksidatif stres hem VEGF hem de PlGF’nin güçlü bir temizleyicisi olarak işlev gören anti-anjiyogenik SFLT-1’in aşırı ekspresyonunu tetikler, böylece hücre membran reseptörlerine bağlanmalarını önler (130, 131). Gerçekten de anormal derecede yüksek plasental ve dolaşımdaki SFLT-1 konsantrasyonları, serbest vasküler endotelial büyüme faktörünü ve PlGF’yi inhibe ederek, PE sendromuna özgü anormal plasental anjiyogeneze ve genelleştirilmiş endotelial disfonksiyona neden olur (3, 132). Preeklampside SFLT-1/PlGF oranının <38 olması kısa dönemde preeklampsi gelişme riski olmadığını gösteren cut off değer olarak kabul edilmiş negatif prediktif değeri yüksek bir kanıttır (133, 134). SFLT-1/PlGF oranı PE’de artmaktadır (3, 133-135).

Literatürde bulunan umut verici kapsamlı çalışmalarda her zaman PlGF ve SFLT-1 değerleri beraber incelenmiş ve oranı da önem kazanmıştır. Bu nedenle, çalışmalara beraber dahil edilmişlerdir (122, 136). Ancak GDM tanısı alan hastalarda bu durum aynı yönde ilerlememiş ve literatürde eksik kalmıştır.

2.7. SFLT-1/PlGF Oranı

SFLT-1/PlGF oranı literatürde preeklampsi tanısı olan hastalarda araştırılmış ve kullanımı net bir şekilde önerilmiştir. SFLT-1/PlGF oranı PE’de artmaktadır (3, 133-135, 137-139). Ancak, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) için yapılan çalışmalarda bu pro-/anti- anjiyogenik faktörlerin kullanımı net anlamlı

bulunmamıştır (140). GDM'de ise yeterli sayıda araştırma bulunmaması nedenli konu karmaşıklığını korumaktadır.

Önceki çalışmalardaki bulgular, artan oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve anjiyojenik dengesizliğin SFLT-1/PIGF oranını değiştirdiği bilinmektedir(114). Bu biyo belirteçlerin hem GDM hem de PE'de değiştiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bununla birlikte, SFLT-1/PIGF'deki anomalilerin ortak bir etiyolojiden mi türetildiğini yoksa farklı patojenik araçlara tepkiler mi olduğunu tanımlamak zordur (3). GDM ve PE, ileri anne yaşı, nulliparite, ikiz gebelik, etnik köken ve gebelik öncesi obezite gibi çeşitli risk faktörlerini paylaşır. GDM'nin kendisi PE için bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, GDM'li kadınlarda pro-/anti-anjiyojenik faktörler ile PE arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Biyobelirteçler olarak SFLT-1 ve PIGF, oranlarındaki farklılıklar preeklampsi klinik belirtilerinden önce ortaya çıktığından, PE ile ilgili olarak büyük ölçüde incelenmiştir. Ancak GDM'li gebelerde SFLT-1/PIGF oranı ve bu değerler yeterince değerlendirilmemiş ve aynı zamanda GDM'li hastalarda PE gelişiminin ön görüşünde kullanılabilirliği literatürde daha önce yalnızca bir çalışmada değerlendirilmiştir (3).

2.8. GDM'li Gebelerde PIGF ve SFLT-1 Değerleri ve SFLT-1/PIGF Oranı

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinde biyobelirteç olarak kullanılması önerilen PIGF ve SFLT-1'in gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebelerde seyri ve kullanımı ile ilgili literatürde yeterli ve tutarlı veri bulunmamaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1-3,5,8,9,120). GDM tanısı alan hastalarda PIGF, SFLT-1 ve SFLT-1/PIGF oranlarını hem maternal kanda hem de kord kanında beraber inceleyen bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.10.2021 tarihli ve KAEK-738 sayılı izni ile (Ek-1) ve Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından desteklenmesi onaylanmış TTU-2022-5908 ID numaralı proje olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm gebe bireylerden aydınlatılmış gönüllü onam formu ile onay alınmıştır.

Çalışmaya 01.10.2021 – 01.12.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran toplam 155 gebe dahil edilmiştir. Hastalar 18-45 yaşları arasında ve tekil gebeliklere sahiptir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı 24-28. haftalarda GDM için 75 gr OGTT ile taranmıştır. Test sonucunda International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG, 2010) kriterlerine göre açlık kan şekeri 92 mg/dl, 1. saat 180 mg/dl, 3. saat 153 mg/dl'den 1 değer ve üzeri yüksek olan katılımcılar gestasyonel diyabet olarak kabul edilmiştir (IADPSG, 2010). Bu kriterlere göre GDM tanısı almış 75 gebe hasta ve kontrol grubuna ise yine 75 gr OGTT ile GDM olmadığı kanıtlanan 80 gebe dahil edilerek başlanmıştır.

Ancak GDM grubundan 15 hastada preeklampsi geliştiği için, 9 hasta da doğum zamanında takipten çıktığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Kontrol grubunda ise 7 hastada preeklampsi geliştiği için, 3 hasta örneklerinin yetersiz olması nedeni ile ve 13 hasta da doğum zamanında takipten çıktığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Böylece çalışmamıza GDM tanısı alan 51 hasta ve 57 kontrol grubu ile toplamda 108 gebe dahil edilerek veriler analiz edilmiş ve sonuçlandırılmıştır.

Dışlama kriterleri:

- Çoğul gebelikler
- Majör konjenital anomali saptanan fetuslar
- Önceden bilinen diyabetes mellitus tanısı olan gebeler (tip 1 veya tip 2)
- Sigara içenler
- Preeklampsi gelişenler çalışmaya alınmamıştır.

GDM tanısı bulunan 51 gebenin ve kontrol grubundaki 57 gebenin 30-34. haftalar arasında maternal serumundan ve doğumda plasental kordondan alınan kan örneklerinde SFLT-1 ve PlGF değerine, SFLT-1/PlGF oranına bakılmıştır. Ayrıca demografik verilerde; VKİ değerine, ultrasonografi ile fetal biyometrisine bakılmış ve detaylı anamnez alınarak Gravida, parite, abortus sayıları, önceki gebelik öyküsü ve doğum şekli, ek hastalıkları ve konsepsiyon şekli kaydedilmiştir.

Bu basamaklardan sonra doğumun gerçekleşme zamanı, doğum şekli, fetusun doğum ağırlığı, doğum sırasında kordon kanı pH değeri, APGAR skoru, plasenta patolojisi, doğum öncesi ve doğum sonrası maternal-fetal komplikasyonlar incelenerek kaydedildi. Ayrıca GDM grubundaki hastaların insülin kullanıp kullanmadığı, kan şekeri regülasyonu da kaydedildi. Birinci ve ikinci alınan kan örneklerdeki SFLT-1, PlGF düzeyleri ve SFLT-1/ PlGF oranlarındaki değişiklikler, gestasyonel diyabetes mellitus tanısına sahip gebelerin tanı ve yönetimindeki yeri, gestasyonel diyabetes mellitus durumu ile ilişkisi, prognostik değeri, maternal-fetal komplikasyonlar üzerine olan etkileri değerlendirildi.

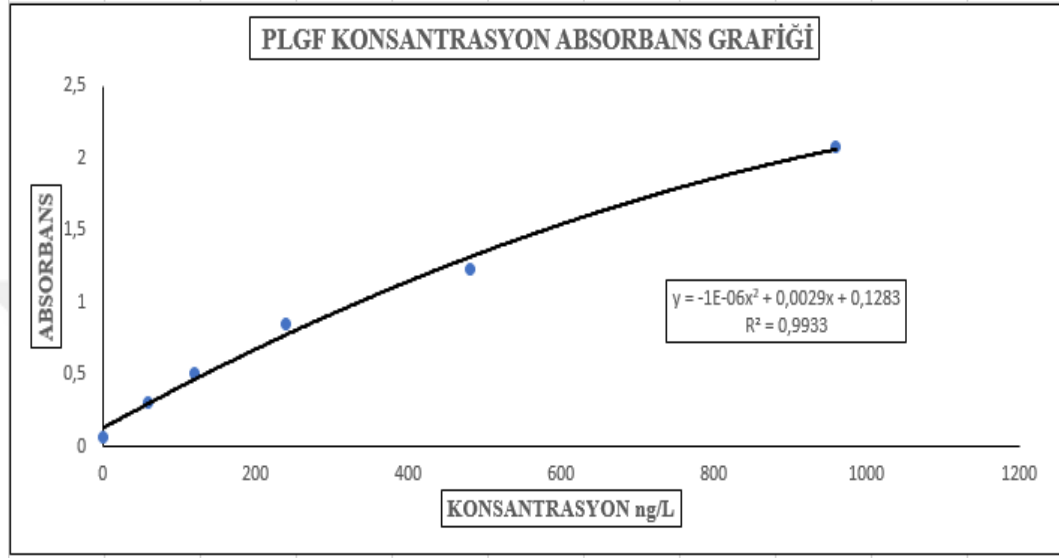
Doğumlardan sonra tüm plasentalar patolojiye gönderilmiştir. Plasentalar Amsterdam kriterlerine göre incelenmiştir.

3.1. Laboratuvar Ölçümleri

PlGF ve SFLT-1 düzeylerine bakmak için maternal antekubital venden ve doğum anında plasental kordondan 10 mL'lik jel separatörlü tüplere alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve çalışmalar yapılana kadar plazma kısmı ayrılarak eksi 80°C'de saklanmıştır. Plazma SFLT-1 ve PlGF düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

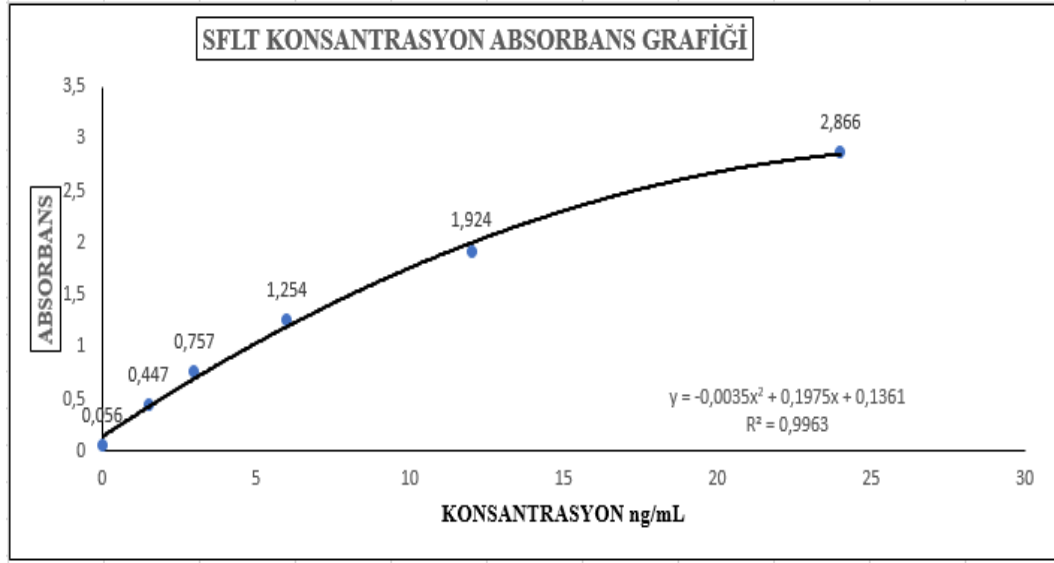
PlGF Düzeyleri Ölçümü (ng/L): Serum örneklerinde, BT LAB (Bioassay Technology Laboratory, China) marka kit kullanarak ELISA yöntemi ile serum örneklerinde test çalışılmıştır (Cat. No.: E0138 Hu). Kitler kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklanmıştır. İlgili kitin prospektüsünde işlem basamakları mevcuttur. Buna göre kit içerisinde bulunan standart çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri yapılmıştır. CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co. Ltd, China) marka Elisa Reader cihazında, 450 dalga boyunda

absorbans değerleri ölçölerek çalışma sonuçlandırılmıştır. Serum PLGF Dölzeyleri standartlardan elde edilen absorbans değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen Konsantrasyon Absorbans Grafiğine göre hesaplanmıştır.



şekil 3.1. PLGF konsantrasyon absorbans grafiği

SFLT Dölzeyleri Ölölümü (ng/mL): Serum örneklerinde, BT LAB (Bioassay Technology Laboratory, China) marka kit kullanarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (Cat. No.: E4049 Hu). Kitler kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklanmıştır. İlgili kitin prospektölünde işlem basamakları mevcuttur. Buna göre kit içerisinde bulunan standart çalışma grubundaki serum örneklerinde analiz işlemleri yapılmıştır. CA-2000 Micro-plate Reader (CIOM Medical Co. Ltd, China) marka Elisa Reader cihazında, 450 dalga boyunda absorbans değerleri ölçölerek çalışma sonuçlandırılmıştır. Serum SFLT-1 Dölzeyleri standartlardan elde edilen absorbans değerleri ve standartlara ait konsantrasyon değerleri kullanılarak elde edilen Konsantrasyon Absorbans Grafiğine göre hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. SFLT konsantrasyon absorbands grafiği

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Normal dağılım varsayımının kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile analiz edildi. Bağımsız grupların sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis test, uyduğu durumda Independent t-test kullanıldı. Post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Hastaların maternal kan ve kord kanı biyokimyasal parametreleri Wilcoxon Signed Rank test ile karşılaştırıldı. Maternal kan ve kord kanından alınan biyokimyasal parametreler ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan 51 gebe ve kontrol grubu 57 gebe olmak üzere toplam 108 hasta dahil edildi. Kontrol grubu hastaların yaş ortalaması $29,11 \pm 5,29$ yıl ve GDM grubu hastaların yaş ortalaması $32,86 \pm 6,25$ yıl olup, GDM grubunun yaş ortalaması anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). GDM grubunun ortalama VKİ değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($28,73 \pm 2,21$ ve $26,49 \pm 2,04$; $p<0,001$). GDM grubunda medyan gravide ve parite değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,016$ ve $p=0,045$). Abortus ($p=0,127$), küretaj ($p=0,221$), önceki doğum şekli ($p=0,337$) ve ek hastalık ($p=0,316$) dağılımları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. GDM grubunda HT oranı kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu ($\%15,7$ ve $\%3,5$; $p=0,044$). İnsülin kullanım ($\%26$ ve $\%0$; $p<0,001$) ve kan şekeri regüle olmama oranı ($\%36$ ve $\%0$; $p<0,001$) GDM grubunda daha yüksekti. GDM grubundaki gebelerin HbA1c, OGTT0, OGTT1 ve OGTT2 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen kontrol ve GDM grubu gebelerin genel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=57)	GDM (n=51)	p
Yaş (yıl), ort $\pm$ SS	29,11 $\pm$ 5,29	32,86 $\pm$ 6,25	0,001
VKİ, ort $\pm$ SS	26,49 $\pm$ 2,04	28,73 $\pm$ 2,21	<0,001
Gravide, medyan (IQR)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,016
Parite, medyan (IQR)	1 (0-1)	1 (0-2)	0,045
Abortus, medyan (IQR)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,127
Küretaj, n (%)	0 (0)	2 (3,9)	0,221
Önceki doğum şekli, n (%)			
Yok	24 (42,1)	14 (27,5)	0,337
NSD	9 (15,8)	8 (15,7)	
C/S	23 (40,4)	26 (51)	
NSD + C/S	1 (1,8)	3 (5,9)	

Tablo 4.1 (Devam). Hasta özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=57)	GDM (n=51)	p
Ek hastalık, n (%)	13 (22,8)	16 (31,4)	0,316
<i>HT</i>	2 (3,5)	8 (15,7)	0,044
<i>Astım</i>	0 (0)	2 (3,9)	0,221
<i>Akdeniz anemisi</i>	1 (1,8)	2 (3,9)	0,601
<i>Osteoporozis</i>	0 (0)	1 (2)	0,472
<i>Hipotiroidi</i>	10 (17,5)	3 (5,9)	0,063
İnsülin kullanımı, n (%)	0 (0)	13 (26)	<0,001
Kan şekeri regülasyonu, n (%)			
Regüle değil	0 (0)	18 (36)	<0,001
Regüle	57 (100)	32 (64)	
HbA1c, medyan (IQR)	5 (4,9-5,2)	5,5 (5,2-5,7)	<0,001
OGTT0, ort±SS	78,95±5,15	94,92±7,88	<0,001
OGTT1, ort±SS	130,25±19,99	173,43±40,29	<0,001
OGTT2, ort±SS	108,72±22,42	144,24±34,83	<0,001

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

GDM grubundaki gebelerin medyan doğum haftası kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte (38,29 [IQR: 37-38,86] ve 38,57 [38-39]; p=0,032), erken doğum oranının da GDM grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%19,6 ve %5,3; p=0,022). Doğum ağırlığı (3230 [IQR:2670-3470] ve 3220 [IQR:2845-3400]; p=0,698), konsepsiyon (p=0,186), APGAR0 (8 [IQR:8-9] ve 8 [IQR:7-9] p=0,504), APGAR5 (9 [IQR:9-10] ve 9 [IQR:9-10] p=0,359), BPD (253,65±14,38 ve 257,72±12,08; p=0,113), AC (256,78±17,8 ve 260,26±13,29; p=0,257), FL (254,18±16,89 ve 257,26±11,71; p=0,278) ve EFW (3300 [IQR:2704-3550] ve 3295 [IQR:2900-3480]; p=0,735) dağılımları iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi. GDM grubunda medyan plasenta ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi (570 [IQR: 480-705] ve 500 [IQR: 445-600]; p=0,014). Fetal komplikasyon oranı GDM grubunda daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,063). GDM grubunda maternal komplikasyon görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek belirlendi (%27,5 ve %12,3; p=0,047). Sezaryen doğum oranı GDM grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%98 ve %77,2;

p=0,001). Kord PH ortalaması kontrol grubunda $7,35\pm0,05$ ve GDM grubunda $7,33\pm0,04$ hesaplandı. GDM grubunda kord PH ortalaması anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,001). Çalışmaya dahil edilen kontrol ve GDM grubundaki gebelerin doğum ilişkili özelliklerine ait bulgular Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Doğum ilişkili özellikler

Değişkenler	Kontrol (n=57)	GDM (n=51)	p
Doğum zamanı (hafta), medyan (IQR)	38,57 (38-39)	38,29 (37-38,86)	0,032
Erken doğum, n (%)	3 (5,3)	10 (19,6)	0,022
Doğum ağırlığı (gr), medyan (IQR)	3220 (2845-3400)	3230 (2670-3470)	0,698
Plasenta ağırlık (gr), medyan (IQR)	500 (445-600)	570 (480-705)	0,014
Fetal komplikasyon (yenidoğan yoğun bakım yatışı), n (%)	12 (21,1)	19 (37,3)	0,063
Maternal komplikasyon (kesi yeri enfeksiyonu), n (%)	7 (12,3)	14 (27,5)	0,047
Konsepsiyon, n (%)			
Spontan	56 (98,2)	47 (92,2)	0,186
IVF	1 (1,8)	4 (7,8)	
Doğum şekli, n (%)			
NSD	13 (22,8)	1 (2)	0,001
C/S	44 (77,2)	50 (98)	
Kord PH, ort±SS	7,35±0,05	7,33±0,04	0,039
APGAR 0, medyan (IQR)	8 (8-9)	8 (7-9)	0,504
APGAR 5, medyan (IQR)	9 (9-10)	9 (9-10)	0,359
BPD, ort±SS	257,72±12,08	253,65±14,38	0,113
AC, ort±SS	260,26±13,29	256,78±17,8	0,257
FL, ort±SS	257,26±11,71	254,18±16,89	0,278
EFW, medyan (IQR)	3295 (2900-3480)	3300 (2704-3550)	0,735

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Kontrol ve GDM grubu hastaların maternal kandan alınan PIGF değerleri açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,106$), kord kanından alınan PIGF medyan değerinin GDM grubunda daha düşük olduğu görüldü (0,29 [IQR: 0,25-0,38] ve 0,36 [IQR: 0,27-0,53]; $p=0,017$). Maternal kandan alınan SFLT-1 değeri medyanı GDM grubunda daha düşük olup, bu farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,065$). Kord kanından alınan SFLT-1 medyan değeri GDM grubunda anlamlı daha düşük belirlendi (8,16 [IQR: 6,56-10,18] ve 11,09 [7,93-15,02]; $p=0,003$). Kontrol ve GDM grubundaki hastaların maternal kandan ve kord kanından alınan SFLT-1/PIGF oranı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,394$ ve $p=0,408$).

Kontrol ve GDM grubundaki hastaların kord kanından alınan PIGF ve SFLT-1 değerlerinin maternal kandan alınan PIGF ve SFLT-1 değerlerine göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Hem kontrol hem de GDM grubunda, hastaların kord kanından alınan SFLT-1/PIGF oranı ile maternal kandan alınan SFLT-1/PIGF oranı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Tablo 4.3'te çalışma gruplarındaki gebelerin maternal ve kord kanından alınan biyokimyasal parametrelerine ait bulgular sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Kontrol (n=57) Medyan (IQR)	GDM (n=51) Medyan (IQR)	p ¹
PIGF (maternal kan)	0,25 (0,18-0,4)	0,23 (0,14-0,31)	0,106
PIGF (kord kanı)	0,36 (0,27-0,53)	0,29 (0,25-0,38)	0,017
p ²	<0,001	<0,001	
SFLT-1 (maternal kan)	6,16 (4,8-12,16)	5,27 (4,22-8,36)	0,065
SFLT-1 (kord kanı)	11,09 (7,93-15,02)	8,16 (6,56-10,18)	0,003
p ²	<0,001	<0,001	
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	31,77 (24,1-36,25)	27,68 (18,61-39,77)	0,394
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	29,01 (24,65-35,38)	26,97 (22,96-34,8)	0,408
p ²	0,625	0,488	

¹Mann-Whitney U test. ²Wilcoxon Signed Rank test.

GDM grubu gebelerde doğum zamanına göre biyokimyasal parametreler Tablo 4.4'te karşılaştırılmış ve parametrelerdeki değişim incelenmiştir. Doğum zamanı ile GDM'li gebelerin hem maternal kandan hem de kord kanından alınan PlGF ($p=0,162$ ve $p=0,184$), SFLT-1 ($p=0,196$ ve $p=0,319$) ve SFLT-1/PlGF ($p=0,669$ ve $p=0,887$) arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. 37 haftadan önce doğum yapan gebelerin kord kanı PlGF ve SFLT-1 değerleri maternal kan PlGF ve SFLT-1 değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,028$ ve $p=0,005$). Benzer şekilde 37 hafta ve sonrasında doğum yapan gebelerin kord kanı PlGF ve SFLT-1 değerleri maternal kan PlGF ve SFLT-1 değerlerine göre daha yüksekti ($p<0,001$). Her iki grupta da SFLT-1/PlGF oranındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4. GDM grubu hastaların doğum zamanına göre biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	<37 hafta (n=10) Medyan (IQR)	≥37 hafta (n=41) Medyan (IQR)	p ¹
PlGF (maternal kan)	0,19 (0,13-0,22)	0,24 (0,17-0,32)	0,162
PlGF (kord kanı)	0,26 (0,23-0,3)	0,3 (0,26-0,4)	0,184
p ²	0,028	<0,001	
SFLT-1 (maternal kan)	4,73 (4,2-5,43)	5,27 (4,45-8,65)	0,196
SFLT-1 (kord kanı)	6,86 (6,56-9,46)	8,31 (6,74-10,18)	0,319
p ²	0,005	<0,001	
SFLT-1/PlGF (maternal kan)	24,28 (19,38-39,77)	28,5 (18,61-39,37)	0,669
SFLT-1/PlGF (kord kanı)	27,13 (24,63-29,86)	26,88 (22,96-34,8)	0,887
p ²	0,386	0,328	

¹ Mann-Whitney U test. ²Wilcoxon Signed Rank test.

Hastaların insülin kullanımına göre biyokimyasal parametreleri Tablo 4.5'de karşılaştırılmıştır. Maternal kan PlGF ($p=0,139$) ve SFLT-1 ($p=0,132$) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Kord kanı PlGF değerleri insülin kullanmayan ve kullanan GDM grubunda daha düşük olup anlamlı bulunmadı ($p=0,052$). İnsülin kullanmayan GDM grubunda kord kanından alınan SFLT-1 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük belirlendi (7,84 [IQR: 6,75-

10,01] ve 11,09 [IQR: 7,93-15,02]; $p=0,016$). Maternal kandan ve kord kanından alınan SFLT-1/PIGF oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,727$ ve $p=0,652$).

Tablo 4.5. Hastaların insülin kullanımına göre biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Kullanmayan GDM (n=37) Medyan (IQR)	Kullanan GDM (n=13) Medyan (IQR)	Kontrol (n=57) Medyan (IQR)	p
PIGF (maternal kan)	0,22 (0,13-0,28)	0,29 (0,2-0,32)	0,25 (0,18-0,4)	0,139
PIGF (kord kanı)	0,28 (0,24-0,37)	0,3 (0,28-0,4)	0,36 (0,27-0,53)	0,052
SFLT-1 (maternal kan)	5,08 (4,22-6,38)	6,42 (5,24-8,65)	6,16 (4,8-12,16)	0,132
SFLT-1 (kord kanı)	7,84 (6,75-10,01)	8,42 (6,4-12,91)	11,09 (7,93-15,02)	0,016^a
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	27,68 (18,45-43,03)	28,5 (21,74-35,69)	31,77 (24,1-36,25)	0,727
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	26,97 (24,63-34,8)	27,29 (21,97-31,26)	29,01 (24,65-35,38)	0,652

Kruskal-Wallis test. ^a Kullanmayan GDM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmiştir.

Tablo 4.6’da hastaların kan şekeri regülasyon durumuna göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Grupların maternal kan PIGF ($p=0,175$) ve SFLT-1 ($p=0,154$) değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Kord kanı PIGF değerleri regüle olmayan ve regüle olan GDM gruplarında daha düşük olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($p=0,067$). Kan şekeri regüle olmayan GDM grubunda kord kanından alınan SFLT-1 değerleri kontrol grubuna göre daha düşük gözlemlendi (6,88 [IQR: 6,4-10,93] ve 11,09 [IQR: 7,93-15,02]; $p=0,009$). Maternal kandan ve kord kanından alınan SFLT-1/PIGF oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,542$ ve $p=0,177$).

Tablo 4.6. Hastaların kan şekeri regülasyon durumuna göre biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Regüle olmayan GDM (n=18) Medyan (IQR)	Regüle olan GDM (n=32) Medyan (IQR)	Kontrol (n=57) Medyan (IQR)	p
PIGF (maternal kan)	0,28 (0,18-0,32)	0,22 (0,13-0,27)	0,25 (0,18-0,4)	0,175
PIGF (kord kanı)	0,3 (0,25-0,37)	0,29 (0,24-0,39)	0,36 (0,27-0,53)	0,067
SFLT-1 (maternal kan)	5,44 (5,24-8,36)	5,05 (4,22-7,52)	6,16 (4,8-12,16)	0,154
SFLT-1 (kord kanı)	6,88 (6,4-10,93)	8,5 (6,93-10,09)	11,09 (7,93-15,02)	0,009^a
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	27,55 (19,95-33,4)	29,24 (18,35-42,75)	31,77 (24,1-36,25)	0,542
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	25,07 (21,97-29,86)	27,36 (25,34-35,43)	29,01 (24,65-35,38)	0,177

Kruskal-Wallis test. ^a Regüle olmayan GDM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmiştir.

Kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile fetal ağırlık ve VKİ değerlerinin korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir. Kontrol grubunda VKİ ile kord kanı SFLT-1 değerleri ve SFLT-1/PIGF oranları arasında negatif yönde zayıf, fetal ağırlık ile maternal kan SFLT-1 değerleri ve SFLT-1/PIGF oranları ve kord kanı SFLT-1 değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu gözlenirken, istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

GDM grubunda BKİ ile maternal kan SFLT-1/PLGF oranları arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olmakla birlikte bu ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0,091$).

Tablo 4.7. Kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile fetal ağırlık ve VKİ'nin korelasyonu

Değişkenler	VKİ		Fetal ağırlık	
Kontrol	r	p	r	p
PIGF (maternal kan)	-0,112	0,407	-0,017	0,902
PIGF (kord kanı)	-0,159	0,238	0,118	0,383
SFLT-1 (maternal kan)	-0,170	0,207	0,212	0,113
SFLT-1 (kord kanı)	-0,230	0,086	0,225	0,093
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	-0,165	0,221	0,204	0,129
SFLT-1/PIGF (kord kan)	-0,213	0,112	0,197	0,141
GDM	r	p	r	p
PIGF (maternal kan)	-0,096	0,502	-0,129	0,368
PIGF (kord kanı)	-0,068	0,638	-0,076	0,597
SFLT-1 (maternal kan)	0,132	0,355	0,073	0,611
SFLT-1 (kord kanı)	-0,016	0,913	0,002	0,988
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	0,239	0,091	0,184	0,196
SFLT-1/PIGF (kord kan)	0,101	0,479	0,102	0,475

Spearman korelasyon test.

Tablo 4.8’de kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile hastaların OGTT sonuçlarının korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Kontrol grubunda hastaların OGTT1 sonuçları ile kord kanı SFLT-1/PIGF oranları arasında pozitif bir korelasyon olduğu, fakat bu ilişkinin anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,082$). GDM grubunda hastaların biyokimyasal parametreleri ile OGTT sonuçları arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Kontrol ve GDM grubunda biyokimyasal parametreler ile OGTT bulgularının korelasyonu

Değişkenler	OGTT0		OGTT1		OGTT2	
Kontrol	r	p	r	P	r	p
PIGF (maternal kan)	0,121	0,371	0,079	0,557	0,072	0,592
PIGF (kord kanı)	-0,015	0,910	-0,010	0,944	0,066	0,628
SFLT-1 (maternal kan)	0,144	0,285	0,138	0,305	0,067	0,622
SFLT-1 (kord kanı)	0,020	0,884	0,047	0,728	-0,005	0,968
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	-0,080	0,555	0,121	0,370	-0,175	0,192
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	-0,029	0,833	0,232	0,082	-0,083	0,539
GDM	r	p	r	p	r	p
PIGF (maternal kan)	-0,059	0,680	0,081	0,574	0,008	0,954
PIGF (kord kanı)	-0,112	0,433	-0,012	0,936	-0,080	0,577
SFLT-1 (maternal kan)	0,068	0,633	-0,016	0,911	0,005	0,972
SFLT-1 (kord kanı)	-0,073	0,611	-0,021	0,884	-0,073	0,609
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	0,123	0,390	-0,124	0,386	-0,046	0,749
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	0,021	0,884	0,009	0,950	0,046	0,746

Spearman korelasyon test.

Kontrol ve GDM grubunda fetal komplikasyon gelişme durumuna göre hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 4.9’de karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki gebelerde, fetal komplikasyon (yenidoğan yoğun bakım yatış) gelişme durumu ile maternal ve kord kanı biyokimyasal parametreleri arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

GDM grubunda, fetal komplikasyon gelişen grupta kord kanı PIGF değerleri (0,36 [IQR: 0,27-0,5] ve 0,28 [IQR: 0,23-0,34]; $p=0,014$) ve maternal kan SFLT-1 değerleri (6,33 [IQR: 5,03-14,48] ve 5,04 [IQR: 4,21-6,38]; $p=0,043$) komplikasyon gelişmeyen gruba göre istatistiksel açıdan daha yüksek izlendi. Maternal kan PIGF ve kord kanı SFLT-1 değerlerinin de fetal komplikasyon gelişen

grupta daha yüksek olduğu görülürken, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,069$ ve $p=0,078$).

Tablo 4.9. Kontrol ve GDM grubunda fetal komplikasyon (yenidoğan yoğun bakım yatışı) gelişme durumuna göre biyokimyasal parametreler

Değişkenler	Komplikasyon yok Medyan (IQR)	Komplikasyon var Medyan (IQR)	p
Kontrol	n=45	n=12	
PIGF (maternal kan)	0,25 (0,18-0,4)	0,26 (0,13-0,53)	0,999
PIGF (kord kanı)	0,33 (0,27-0,53)	0,47 (0,39-0,76)	0,132
SFLT-1 (maternal kan)	6,16 (4,88-11,8)	6,22 (4,46-21,11)	0,784
SFLT-1 (kord kanı)	10 (7,88-14,38)	11,57 (10,05-30,16)	0,244
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	30,64 (23,13-35,73)	33,38 (27,9-41,1)	0,203
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	29,95 (25,22-35,38)	25,32 (23,53-36,9)	0,531
GDM	n=32	n=19	
PIGF (maternal kan)	0,22 (0,14-0,24)	0,28 (0,18-0,41)	0,069
PIGF (kord kanı)	0,28 (0,23-0,34)	0,36 (0,27-0,5)	0,014
SFLT-1 (maternal kan)	5,04 (4,21-6,38)	6,33 (5,03-14,48)	0,043
SFLT-1 (kord kanı)	7,75 (6,4-9,53)	9,11 (6,82-17,71)	0,078
SFLT-1/PIGF (maternal kan)	28,09 (19,38-36,81)	25,83 (17,83-42,48)	0,953
SFLT-1/PIGF (kord kanı)	27,1 (22,82-32,83)	26,74 (24,96-36,27)	0,846

Mann-Whitney U test.

Tablo 4.1’de verilen demografik verilerde kontrol grubu hastaların yaş ortalaması $29,11 \pm 5,29$ yıl ve GDM grubu hastaların yaş ortalaması $32,86 \pm 6,25$ yıl olup, GDM grubunun yaş ortalaması anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$). GDM grubunun ortalama VKİ değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($28,73 \pm 2,21$ ve $26,49 \pm 2,04$; $p<0,001$). Bu farklılığın verileri değiştirmedikten emin olmak için ayrıca BMI ve VKİ’leri eşit olan GDM ve kontrol gruplarından subgruplar oluşturularak Tablo 4.3’te verilen biyokimyasal parametreler tekrar analiz edilmiştir. Kontrol ve GDM grubu arasında maternal kandan alınan PIGF değerleri açısından Tablo 4.3’e benzer olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,432$).

Kord kanından alınan SFLT-1 medyan değeri Tablo 4.3'e benzer olarak GDM grubunda anlamlı daha düşük belirlendi. (7,54 [IQR: 6,74-10,01] ve 9,84 [7,88-13,66]; p=0,024).

Tablo 4.10. Hastaların biyokimyasal parametreleri (Subgrup analizleri)

Değişkenler	Kontrol (n=41) Medyan (IQR)	GDM (n=30) Medyan (IQR)	p ¹
PLGF (maternal kan)	0,24 (0,15-0,37)	0,22 (0,13-0,31)	0,432
PLGF (kord kanı)	0,33 (0,27-0,48)	0,27 (0,23-0,37)	0,059
SFLT-1 (maternal kan)	6,08 (4,88-11,53)	5,29 (4,22-8,65)	0,170
SFLT-1 (kord kanı)	9,84 (7,88-13,66)	7,54 (6,74-10,01)	0,024
SFLT-1/PLGF (maternal kan)	32,47 (24,58-38,68)	27,86 (19,37-39,77)	0,269
SFLT-1/PLGF (kord kan)	29,01 (25,13-35,38)	27,10 (23,52-35,04)	0,568

¹Mann-Whitney U test

5. TARTIŞMA

Gebeliğin, normal glukoz metabolizması olan kadınlar tarafından tolere edilebilen, insüline dirençli bir durum olduğu belgelenmiştir (1). Bu nedenle diyabet riski taşıyan kadınların belirlenmesi doğum öncesi bakımın önemli bir parçası olmaya devam etmektedir (1).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM); ilk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (12). Bu tanım, doğumdan sonra normale dönen anormal glukoz toleransını ve gebelik öncesinde teşhis edilmemiş veya gebelik sırasında birlikte başlayan diabetes mellitusu da kapsar (141). Tüm gebeliklerin yaklaşık %6'sı (19) GDM ile komplike olmaktadır ve prevalansı popülasyonlara göre %2 ile %38 arasında değişmektedir (20). Normal gebelik sürecinin kendisi diyabetojenik bir durumdur ve gebeliğin özellikle ikinci yarısında plasental hormonlara bağlı olarak insülin duyarlılığı bozulur (36).

GDM'nin günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir (142). Gestasyonel diyabet sıklığı ırklara göre farklılık göstermekle beraber, yaşla birlikte artmaktadır. 25 yaş üzeri gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş altı gebelere göre 8- 10 kat daha fazladır. Bu nedenle artan anne yaşı GDM için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (45). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile GDM grubu arasında yaş ortalaması GDM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmıştır. GDM grubunda medyan gravide ve parite değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek görülmüş olup artan anne yaşı ile multiparitenin doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda GDM grubunun ortalama VKİ değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, obezitenin de GDM risk faktörleri arasında yer almasının bu sonucu doğurduğu aşikârdır (138).

Çalışmamızda abortus, küretaj, önceki doğum şekli ve ek hastalık dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. GDM grubunda hipertansiyon oranı kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuş olup; GDM'nin gebeliğin hipertansif bozukluklarına eşlik ettiği daha önce literatürde kanıtlanmış bilgiler arasındadır (56,57). Yine GDM'nin kendisinin başlıca bir

sonucu olarak GDM grubundaki gebelerin HbA1c, OGTT0, OGTT1 ve OGTT2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Preterm eylem GDM'nin fetal komplikasyonları arasındadır (2). GDM'li ve aşikar diyabetli gebelerde normal gebelere göre daha sık görülmekte olduğu önceki yayınlarda bildirilmiştir (74). Çalışmamızdaki kontrol ve GDM grubundaki gebelerin medyan doğum haftasına bakıldığında, GDM grubunda medyan doğum haftası anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve erken doğum oranının da GDM grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak doğum haftasının kısıtlı bir süreyi kapsaması göz önünde bulundurulduğunda bu durum klinik olarak yüksek anlamlı görülmemiştir.

Plasenta, gebelikte insülin direncine neden olan önemli mekanizmalardan birini oluşturmaktadır ve kendisi de oluşan hiperglisemik durumdan ve sonuçlarından etkilenir (36). Makroskobik olarak, diyabetik bir annenin plasentası, genişlemiş, kalın ve pletoriktir ve plasental / fetal ağırlık oranı artmıştır (41). Önceki çalışmalarda, plasentanın diyabetik bir ortamda büyüdüğünde glukoz ve diğer besin maddelerinin taşınmasının hızlandığını ve bunun hipergliseminin derecesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (42). Ayrıca, gebelik öncesi DM veya GDM ile komplike olan gebeliklerden elde edilen doğum sonrası plasental histolojiyi değerlendiren çalışmaların yeni bir meta-analizi, artmış plasenta hacminin, daha yüksek villöz immatürite insidansının ve artan anjiyogenezin varlığını ortaya koymuştur (143). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda medyan plasenta ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Gestasyonel diyabetin başlıca bazı maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olduğu literatürde bildirilmiştir (2). Fetal komplikasyon oranı (yenidoğan yoğun bakım yatış oranı) GDM grubunda daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmadı. Maternal komplikasyon (kesi yeri, histerektomi, adheziyolizis, bağırsak komplikasyonu, miyom, emr) görülme oranı ise kontrol grubuna göre GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür.

Planlı sezaryen doğum; doğum travmasını önlemek için tipik olarak 39+0 haftada GDM'li ve tahmini fetal ağırlığı ≥ 4500 gram olan hastalara sunulur ve bu nedenle artan sezaryen oranları da GDM de daha önce literatürde belirtilmiş bir

diğer sonuç olarak görülmektedir (44). Bizim çalışmamızda da sezaryen doğum oranı GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda GDM grubunda kord PH ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlenmiş olup, fetal sonuçlar açısından bu fark klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bu durumun maternal diyabetin yarattığı endotel hasarına ve sonucunda gelişen kronik hipoksiye sekonder olduğu düşünülebilir(144).

Plasental anjiyojenik biyobelirteçlerin, plasental disfonksiyonla ilişkili obstetrik komplikasyonları öngörmedeki rolüne dair artan kanıtlar vardır. Ancak, GDM hastalarında anjiyojenik faktörlerle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (3).

Bizim çalışmamızda önceki bazı çalışmaların aksine (5, 8, 9) maternal kandan alınan örneklerde PlGF ve SFLT-1 seviyelerinde ve SFLT-1/PlGF oranlarında kontrol ve GDM grupları arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Ancak yine bazı önceki çalışmaların verileri bizim verilerimizle benzer olup PlGF ve SFLT-1 seviyelerinde gruplar arasında fark görülmemiştir (1, 3, 122, 136, 145-147). Daha önce bahsedildiği gibi, mevcut literatürde PlGF'nin GDM durumu ile ilişkisi hakkında bir tutarlılık yoktur. Literatürdeki bu farklılığın sebebinin örneklem zamanının PlGF ve SFLT-1 için pik haftalarda olduğuna dikkat ederek planlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Diyabet öyküsü olan gebelerde PlGF konsantrasyonunu araştıran bir çalışmada, McIntyre ve ark. tip 1 diyabetli (DM) gebe kadınlarda ortalama serum PlGF düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiğini saptamıştır (148). Ong ve ark. ve Eleftheriades ve ark. çalışmalarında gebeliğin ilk trimestrinde anne serum PlGF konsantrasyonlarını incelemiştir ve yazarlar, GDM ile komplike olmuş gebe kadınlarda 11-14 gebelik haftalarında anne serum PlGF düzeylerinin arttığı sonucuna varmışlardır. Bu nedenle GDM öngörüsünde bu biyobelirteçlerin kullanılabileceğini savunmuşlardır (8, 9). Aksine biyobelirteçlerin pik haftasında yapılan önceki çalışmaların Cengiz ve ark., Nuzzo ve ark. ve Verhaeghe ve ark.'nın yaptıkları çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla benzer olup, PlGF ve GDM arasında herhangi bir ilişki göstermemiştir (1, 3, 146). Bununla birlikte, Cohen ve ark. tarafından yapılan çalışmada da GDM'li gebelerde PlGF düzeylerinde anlamlı bir fark gösterilememiştir (147). Yine Kazandı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak kontrol ve GDM grupları arasında anlamlı bir

fark olmadığını bulmuşlar ve maternal PlGF serum düzeylerinin GDM'yi öngörmeye yararlı olmadığı sonucuna varmışlardır (145). Bu da dolaşımdaki anjiyogenez biyobelirteçleri açısından GDM gebeliklerinin fizyolojik bir davranışı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle OGTT haftasında veya öncesinde GDM öngörüsü veya tanısı için bu biyobelirteçlerin kullanımı verilerimize göre uygun görünmemektedir.

Loukovaara ve ark. yaptıkları çalışmada maternal diyabet, kord serumundaki değişmiş PlGF seviyeleri ile kendi başına ilişkili olmayıp, preeklampsi veya hipertansif bozukluk ile birlikte diyabetik olan hastalarda PlGF seviyelerinin azaldığı göstermişlerdir (149). Biz ise; çalışmamızda kord kanından alınan PlGF ve SFLT-1 seviyelerinde GDM ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptadık. GDM grubunda kord kanında PlGF ve SFLT-1 seviyeleri anlamlı derecede düşük bulundu. Bunun GDM'li gebelerde hasarlanmış fetoplazental ünitelerden kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Özellikle hiperglisemik intrauterin ortam fetoplazental vasküler ortama ve endotele zararlıdır (150). Plazental gelişim için vaskülogenez ve anjiyogenez esasen gerekli olduğundan, VEGF ailesinin hayati bir rol üstlendiği kabul edilmiştir (151). GDM'li gebelerde pro- ve anti- anjiyogenik faktörler arasındaki dengenin değiştiği daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir(3). Maternal hipergliseminin bir sonucu olarak fetal hiperinsülinizm plasentada anjiyogenezi artırır(152). Böylece anjiyogenik belirteçlerin hem üretimi hem de tüketiminin artmakta olduğu varsayılabilir. Ayrıca çalışmamızda kord kanı değerlendirildiğinden hem maternal hem neonatal etkilenimin sonuçları bu anjiyogenik faktörlerin seviyelerine yansımaktadır. PlGF ve SFLT-1 gibi anjiyogenik belirteçlerdeki bu azalış tüm bu değişikliklerin bir sonucu olabilir.

Önceki bir çalışmada, normal ve diyabetik gebeliklerde benzer kordon serumu PlGF konsantrasyonlarının bulunması, diyabetik hormonal ortamın kendi başına PlGF üretimi üzerinde etkisinin olmadığını düşündürür şeklinde yorumlanmıştır (153). Ancak biz çalışmamızdaki azalmış PlGF ve SFLT-1 seviyeleri GDM'de endotel hasarının ve anti-anjiyogenik dengesizliğin (3) ve bozulmuş kan glukoz regülasyonuna bağlı oluşan oksidatif stresin sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

İn vitro çalışmalara göre, PIGF ekspresyonu, trofoblast hücrelerinde hipoksi ile down regüle edilir (154, 155). Birlikte ele alındığında, bu veriler, PIGF'nin bozulmuş fetal büyüme ve plasental yetmezlik etiyopatolojisinde rol oynadığını düşündürür (144). Maternal diyabet sıklıkla fetal büyüme değişiklikleri, özellikle makrozomi ile ilişkilidir. Öte yandan makrozomi, fetüsü kronik hipoksiye yatkın hale getirir (144). Bu arka plandan yola çıkarak, anne diyabetinin kordon serumundaki değişen PIGF seviyeleri ile ilişkili olduğunu savunmak mümkündür.

Tsiakkas ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, Tip 1 ve 2 DM ile komplike olmuş gebelerde maternal serum PIGF konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (10). Ancak farklı olarak bu çalışmada GDM grubu yer almamaktadır ve kord kanı incelenmemiştir.

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, diyabetik kadınlarda daha yüksek sezaryen doğum oranının sonuçlarımız üzerinde büyük olasılıkla bir etkisi olmamıştır, çünkü önceki çalışmalardaki çoklu regresyon modellerinde doğum şekli kordon serumu PIGF üzerinde bağımsız bir etki göstermemiştir. Ayrıca, daha önceki bir çalışmada doğum şekli ve değişen amniyotik sıvı PIGF seviyeleri ile ilişkili değildi (153). Ek olarak diğer kadınlara kıyasla gestasyonel diyabetli kadınların ileri yaşının sonuçları etkilemediğini varsayıyoruz çünkü anne yaşı kordon serumu PIGF ile daha önceki çalışmalarda olduğu gibi korelasyon göstermemiştir (149). Ayrıca maternal PIGF konsantrasyonu, sadece normal gebelikte gebelik yaşı ile negatif ve anlamlı bir korelasyona sahiptir ve önceki çalışmalarda da bu korelasyon GDM'li gebelerde görülmemiştir (5).

Önceki bir çalışmada, doğum zamanı ile ilişkisi: SFLT-1/PIGF oranı, yüksek riskli hastaların yakın takibi ve akciğer olgunlaşması ihtiyacına ilişkin karar vermede uygun olduğu belirtilmiş (156). Bununla birlikte, doğumun kendisinin planlanması için, sonuç belirleyicisi olarak rolünü tanımlamak için daha ileri prospektif girişimsel çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (156). Ancak biz çalışmamızda SFLT-1/PIGF oranında doğum zamanı ile herhangi bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda veriler kan şekeri regülasyon durumuna göre gruplar arasında incelendiğinde yalnızca kordon kanında SFLT-1 seviyeleri kan şekeri regüle olmayan GDM'li grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Azalmış SFLT-1 seviyelerinin GDM’de bozulmuş kan glukoz regülasyonuna bağlı oluşan oksidatif stresin sonucu olarak ortaya çıkan anti-anjiyogenik dengesizliğe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Fetal doğum ağırlığı ve PlGF’ye odaklanan bu çalışmalardan birinde Mirlesse ve ark. diyabetik olmayan ve diyabetik gebeliklerde maternal PlGF düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon bulmuşlardır (157). Higgins ve ark. diyabetik grupta maternal PlGF’nin antenatal fetal adipozite ve fetal iskelet büyümesinin yanı sıra doğum ağırlığı ve doğum ağırlığı persentil ölçümleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu buldu. PlGF’nin diyabetik fetal büyümede önemli bir rolü olduğu ve gebe diyabetiklerde kontrollere göre daha yüksek seviyelerde saptanacağı sonucuna vardılar (158). Başka bir çalışmada ise Cengiz ve ark. ise fetal doğum ağırlığı ile PlGF arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır (1). Çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde biyokimyasal parametreler ile (PlGF ve SFLT-1) VKİ, fetal doğum ağırlığı ve OGTT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız bu konuda prospektif olarak yapılmış hem gebelikte hem doğum anında aynı hastadan örneklenmiş maternal kan ve kord kanından bakılan biyobelirteçleri (PlGF ve SFLT-1) obstetrik sonuçlarla karşılaştırması açısından literatüre önemli katkılarda bulunabilecek bir çalışmadır. Çalışmamız daha önceki çalışmalardan bu pro-/anti- anjiyogenik markerları bir arada değerlendirmesi ve hem maternal hem kord seviyelerini değerlendirmesi yönüyle öne çıkmaktadır ve bu şekilde tasarlanmış ilk çalışmadır. Hasta sayısının az olması ise kısıtlayıcı yönü olarak gözükmemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız 01.10.2021 – 01.12.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve her biri 75 gram OGTT yaptırmış olan 51 tanesi GDM tanısı almış, 57 tanesi GDM tanısı almamış toplam 108 gebe dahil edilerek tamamlanmıştır.

GDM tanısı bulunan 51 gebenin ve kontrol grubundaki 57 gebenin 30-34. haftalar arasında maternal serumundan ve doğumda plasental kordondan alınan kan örneklerinde SFLT-1 değerine PlGF değerine, SFLT-1/PlGF oranına bakıldı.

Maternal kandan alınan örneklerde PlGF ve SFLT-1 seviyelerinde ve SFLT-1/PlGF oranlarında kontrol ve GDM grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup; bu biyo-markerların GDM öngörüsü veya tanısı için kullanımı uygun görünmemektedir. Ancak kord kanından alınan örneklerde GDM grubunda PlGF ve SFLT-1 seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca; kordon kanında SFLT-1 seviyeleri kan şekeri regüle olmayan GDM’li grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Gruplarda kan şekeri regülasyonu ne kadar kötü ise SFLT-1 düzeyleri o kadar azalmış bulunmuştur. GDM tanısı alan grupta pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerde kordon kanında ortaya konulan bu düşüklüğün; GDM’de bozulmuş kan glukoz regülasyonuna bağlı oluşan oksidatif stresin sonucu olarak ortaya çıktığını öngörmekteyiz.

Glukoz seviyeleri üzerindeki kontrolün vasküler sistemlerde endotelial disfonksiyonu azaltabileceği düşünülürse; kan glukoz seviyelerinin düşürülmesi, hipergliseminin endotel hücreleri üzerindeki hipoksemik etkisini azaltabilir. Araştırma sonuçları, neovaskülarizasyondan sorumlu biyo-moleküllere rağmen tutarsızdır. Ayrıca, sürekli doğum öncesi gözetime ve GDM etkilerinin azalmasına rağmen, kadınlar ve onların çocuklarının gelecekte metabolik sendrom, diyabet veya kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılığı daha yüksektir ve bu, bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını bilimsel bir gereklilik haline getirmektedir.

Bu nedenle gestasyonel diyabet patogenezinde bu biyobelirteçlerin rolünü daha iyi aydınlatabilmek için daha başka, yeterince güçlü klinik, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalar, PlGF ve SFLT-1 gibi anjiyogenik faktörlerin GDM patogenezindeki rolüne odaklanmalıdır.

7. ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı Alan Gebelerde Maternal Kanda ve Kord Kanında SFLT-1, PlGF Düzeyleri İle SFLT-1/ PlGF Oranları ve Bu Değerlerdeki Değişikliklerin Doğum Zamanı Ve Maternal-Fetal Komplikasyonlar Üzerindeki Prognostik Değerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı; gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebelerden alınan maternal kandan (30-34. gebelik haftaları arasında) ve (doğum anında) kord kanından elde edilen serum örneklerinde SFLT-1 ve PlGF düzeylerini araştırmak, SFLT-1/PlGF oranını saptamak ve bu anjiyogenik faktörlerin GDM ile ilişkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif kohort çalışması olarak yürütülmüş ve çalışmaya 01.10.2021 – 01.12.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran tamamı 75 gram OGTT ile taranmış 51 GDM tanısı alan ve 57 GDM tanısı almayan 108 gebe dahil edilmiştir. Tüm gebelerden 30-34. haftalar arasında maternal antekubital venden ve doğumda plasental kordondan alınan kan örneklerinde SFLT-1 değerine PlGF değerine, SFLT-1/PlGF oranına bakılmıştır. PlGF ve SFLT-1 düzeylerine bakmak için 10 mL'lik jel separatörlü tüplere alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve çalışmalar yapılana kadar plazma kısmı ayrılarak eksi 80°C'de saklanmıştır. Plazma SFLT-1 ve PlGF düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrol ve GDM grubu hastaların maternal kandan alınan PlGF değerleri açısından anlamlı fark gözlenmezken ($p=0,106$), kord kanından alınan PlGF medyan değerinin GDM grubunda daha düşük olduğu görüldü (0,29 [IQR: 0,25-0,38] ve 0,36 [IQR: 0,27-0,53]; $p=0,017$). Kord kanından alınan SFLT-1 medyan değeri GDM grubunda anlamlı daha düşük belirlendi (8,16 [IQR: 6,56-10,18] ve 11,09 [7,93-15,02]; $p=0,003$).

Sonuç: Maternal kandan alınan örneklerde PlGF ve SFLT-1 seviyelerinde ve SFLT-1/PlGF oranlarında kontrol ve GDM grupları arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu nedenle OGTT haftasında veya öncesinde bu biyobelirteçlerin GDM öngörüsü veya tanısı için kullanımı uygun görünmemektedir. Ancak kord kanından alınan örneklerde GDM grubunda PlGF ve SFLT-1 seviyeleri anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca; kordon kanında SFLT-1 seviyeleri kan şekeri regüle olmayan GDM'li grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. GDM tanısı alan grupta pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörlerde kordon kanında ortaya konulan bu düşüklüğün; GDM'de bozulmuş kan glukoz regülasyonuna bağlı oluşan oksidatif stresin sonucu olarak ortaya çıktığını öngörmekteyiz. Gestasyonel diyabet patogenezinde bu biyobelirteçlerin rolünü daha iyi aydınlatabilmek için daha başka, yeterince güçlü klinik, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalar, PlGF ve SFLT-1 gibi anjiyogenik faktörlerin GDM patogenezindeki rolüne odaklanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, PlGF, SFLT-1, 75 gram OGTT, Anjiyogenik Marker

8. ABSTRACT

Study of the Prognostic Value of SFLT-1, PlGF Levels and SFLT-1/PlGF Ratios in Maternal and Cord Blood in Pregnants Diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus, and the Changes in These Values on Time of Delivery and Maternal-Fetal Complications

Aim: The aim of this study; to find SFLT-1 and PlGF levels and SFLT-1/PlGF ratio in serum samples obtained from maternal blood (between 30-34 weeks of gestation) and cord blood (at the time of delivery) from pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus and to determine these angiogenic factors' relationship with gestational diabetes mellitus.

Materials and Methods: This study was carried out as a prospective cohort study and 108 pregnant women who applied to Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between 01.10.2021 and 01.12.2022, were screened with 75 grams OGTT, 51 were diagnosed with GDM and 57 were not diagnosed with GDM were included in the study. SFLT-1 value, PlGF value and SFLT-1/PlGF ratio were measured in blood samples from maternal antecubital vein were obtained 30-34th weeks of gestation and cord blood samples were obtained during delivery. To check the PlGF and SFLT-1 levels, the blood samples taken into 10 mL gel separator tubes were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and the plasma part was separated and stored at minus 80°C until the studies were conducted. Plasma SFLT-1 and PlGF levels were measured by ELISA method using commercial kits.

Results: While no significant difference was observed in terms of PlGF values obtained from maternal blood of the control and GDM group patients ($p=0.106$), it was observed that the median value of PlGF obtained from cord blood was lower in the GDM group (0.29 [IQR: 0.25-0.38] and 0, 36 [IQR: 0.27-0.53]; $p=0.017$). The median value of SFLT-1 from cord blood was found to be significantly lower in the GDM group (8.16 [IQR: 6.56-10.18] and 11.09 [7.93-15.02]; $p=0.003$).

Conclusion: There was no significant difference between control and GDM groups in PlGF and SFLT-1 levels and SFLT-1/PlGF ratios in samples taken from maternal blood. Therefore, the use of these biomarkers for the prediction or diagnosis of GDM at or before the OGTT week does not seem appropriate. However, PlGF and SFLT-1 levels were found to be significantly lower in the GDM group in the samples taken from the cord blood. Moreover, SFLT-1 levels in the cord blood were found to be statistically significantly lower in the unregulated blood glucose GDM group. We predict that it occurs as a result of oxidative stress due to impaired blood glucose regulation in GDM. Further, sufficiently strong clinical, prospective studies are needed to better elucidate the role of these biomarkers in the pathogenesis of gestational diabetes. Future research should focus on the role of angiogenic factors such as PlGF and SFLT-1 in the pathogenesis of GDM.

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, PlGF, SFLT-1, 75-gram OGTT, Angiogenic Marker

9. KAYNAKLAR

1. Cengiz H, Kaya C, Ekin M, Yesil A, Dağdeviren H. Placental growth factor as a new marker for predicting abnormal glucose challenge test results. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):909-11.
2. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus. *Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni.* 2015;49(1):1.
3. Nuzzo AM, Giuffrida D, Moretti L, Re P, Grassi G, Menato G, et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021;11(1):2312.
4. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Hospitalizations Related to Diabetes in Pregnancy, 2008: Statistical Brief #102. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
5. Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(24):4159-63.
6. Shore VH, Wang TH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta.* 1997;18(8):657-65.
7. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):9.
8. Ong CY, Lao TT, Spencer K, Nicolaides KH. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. *J Reprod Med.* 2004;49(6):477-80.
9. Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinoudaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, et al. Elevated placental growth factor concentrations at 11-14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2014;63(11):1419-25.

10. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):591-8.
11. durnwald c. Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention. In: nathan dm, editor. *UpToDate* 2022 may
12. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B1-167.
13. Cunningham L, Bloom, Dashe, Hoffman, Casey, Spong. *Williams Obstetrics* In: Cunningham L, Bloom, Dashe, Hoffman, Casey, Spong, editor. *Gestational Diabetes* 2018. p. 2461-505.
14. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2009;80(1):57-62.
15. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
16. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403-7.
17. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):358-69.
18. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768-73.
19. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(43):1201-7.

20. Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ, Sacks DA. Resolving the Gestational Diabetes Diagnosis Conundrum: The Need for a Randomized Controlled Trial of Treatment. *Diabetes Care*. 2021;44(4):858-64.
21. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
22. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):176-85.
23. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):e17-e37.
24. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(1):25-9.
25. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care*. 2010;33(4):768-73.
26. Shah NS, Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Carnethon MR, Kandula NR, et al. Trends in Gestational Diabetes at First Live Birth by Race and Ethnicity in the US, 2011-2019. *Jama*. 2021;326(7):660-9.
27. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005394.
28. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health*. 2013;103(10):e65-72.
29. 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*. 2014;37(6):1590-6.
30. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94.
 31. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20.
 32. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-91.
 33. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):87-98.
 34. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):2-11.
 35. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-81.
 36. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
 37. DeCherney AH NL, eds. *Current Obstetrics and Gynecology* 2019.
 38. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*. 2010;62(5):315-33.
 39. Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, et al. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia*. 2006;49(1):123-31.
 40. Jones HN, Jansson T, Powell TL. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(5):C1228-35.

41. Cetin I, de Santis MS, Taricco E, Radaelli T, Teng C, Ronzoni S, et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):610-7.
42. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):16-23.
43. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(4):227-32.
44. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
45. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama.* 1997;278(13):1078-83.
46. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):576.e1-6.
47. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):409.e1-7.
48. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):597-604.
49. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2012;119(3):560-5.
50. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1227-33.

51. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):467.e1-6.
52. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2012(210):1-327.
53. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL, Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):798-802.
54. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.
55. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
56. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. *Jama.* 2022;327(14):1356-67.
57. 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.* 2022;377:e067946.
58. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):218-24.
59. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2016;354:i4694.

60. Zhang TN, Huang XM, Zhao XY, Wang W, Wen R, Gao SY. Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003900.
61. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J.* 2017;21(5):1105-20.
62. Lowe WL, Jr., Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2019;42(3):372-80.
63. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2019;42(3):381-92.
64. Desoye G, van Poppel M. The feto-placental dialogue and diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(1):15-23.
65. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):77-90.
66. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015557.
67. Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, Hall N, Belfort M. Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium. *Chest.* 2015;148(5):1333-45.
68. Makwana T, Takkar B, Venkatesh P, Sharma JB, Gupta Y, Chawla R, et al. Prevalence, progression, and outcomes of diabetic retinopathy during pregnancy in Indian scenario. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(4):541-6.
69. Azzoug S, Chentli F. Microangiopathy and pregnancy. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(9 Suppl 1):S52-5.

70. Thompson ML, Ananth CV, Jaddoe VW, Miller RS, Williams MA. The association of maternal adult weight trajectory with preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(4):287-96.
71. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-92.
72. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152-64.
73. Guimarães MF, Brandão AH, Rezende CA, Cabral AC, Brum AP, Leite HV, et al. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):441-7.
74. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-8.
75. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(12):1241-6.
76. Dumortier O, Roger E, Pisani DF, Casamento V, Gautier N, Lebrun P, et al. Age-Dependent Control of Energy Homeostasis by Brown Adipose Tissue in Progeny Subjected to Maternal Diet-Induced Fetal Programming. *Diabetes.* 2017;66(3):627-39.
77. Yue CY, Ying CM. Epidemiological analysis of maternal lipid levels during the second trimester in pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome adjusted by pregnancy BMI. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):e22568.
78. Sjaarda LA, Albert PS, Mumford SL, Hinkle SN, Mendola P, Laughon SK. Customized large-for-gestational-age birthweight at term and the association with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):63.e1-e11.

79. Goedegebure EAR, Koning SH, Hoogenberg K, Korteweg FJ, Lutgers HL, Diekman MJM, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus diagnosed according to the WHO-2013 and WHO-1999 diagnostic criteria: a multicentre retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):152.
80. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente Pde L. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2006;34(4):323-31.
81. Evrenos AN, Cakir Gungor AN, Gulerman C, Cosar E. Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):499-504.
82. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015;21 Suppl 1(Suppl 1):1-87.
83. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(3):134-40.
84. Worda K, Bancher-Todesca D, Husslein P, Worda C, Leipold H. Randomized controlled trial of induction at 38 weeks versus 40 weeks gestation on maternal and infant outcomes in women with insulin-controlled gestational diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(17-18):618-24.
85. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *Jama*. 1996;276(18):1480-6.
86. Engstrom JL, Work BA, Jr. Prenatal prediction of small- and large-for-gestational age neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1992;21(6):486-95.

87. Humphries J, Reynolds D, Bell-Scarborough L, Lynn N, Scardo JA, Chauhan SP. Sonographic estimate of birth weight: relative accuracy of sonographers versus maternal-fetal medicine specialists. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(2):108-12.
88. Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):243.e1-7.
89. Alberico S, Businelli C, Wiesenfeld U, Erenbourg A, Maso G, Piccoli M, et al. Gestational diabetes and fetal growth acceleration: induction of labour versus expectant management. *Minerva Ginecol.* 2010;62(6):533-9.
90. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. 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.* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
91. Sutton AL, Mele L, Landon MB, Ramin SM, Varner MW, Thorp JM, Jr., et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):244.e1-7.
92. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):611-5.
93. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *Bjog.* 2017;124(4):669-77.
94. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):323-33.
95. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):309.e1-7.

96. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1):e35-e9.
97. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol.* 1996;13(5):293-6.
98. Ryan EA, Al-Agha R. Glucose control during labor and delivery. *Curr Diab Rep.* 2014;14(1):450.
99. Masood SN, Masood Y, Naim U, Razzak SA. Antenatal management of pregnancy complicated by diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(9 Suppl 1):S69-73.
100. Gestational diabetes mellitus: Glucose management and maternal prognosis [Internet]. UpToDate 2022 [cited oct 2022].
101. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1237-41.
102. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S137-s43.
103. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S200-s10.
104. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2009, National Academy of Sciences.; 2009.
105. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S88-90.
106. Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes.* 1991;40 Suppl 2:175-8.

107. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):415-9.
108. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1980;302(16):886-92.
109. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):193-205.
110. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):Cd012037.
111. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):457.e1-9.
112. Pregestational (preexisting) and gestational diabetes: Intrapartum and postpartum glucose management [Internet]. UpToDate 2022 [cited Oct 2022].
113. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008(162):1-96.
114. Karpova NS, Dmitrenko OP, Budykina TS. Literature Review: The sFlt1/PIGF Ratio and Pregestational Maternal Comorbidities: New Risk Factors to Predict Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7).
115. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-33.
116. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy DSJ. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):Cc01-3.

117. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S112-9.
118. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(2):70-6.
119. Torry DS, Ahn H, Barnes EL, Torry RJ. Placenta growth factor: potential role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41(1):79-85.
120. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S120-6.
121. Pietro L, Daher S, Rudge MV, Calderon IM, Damasceno DC, Sinzato YK, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. *Placenta*. 2010;31(9):770-80.
122. Dabrowski FA, Lipa M, Bartoszewicz Z, Wielgos M, Bomba-Opon DA. Maternal and neonatal serum expression of the vascular growth factors in hyperglycemia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(10):1673-8.
123. Chang SC, Vivian Yang WC. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:457971.
124. Leach L. Placental vascular dysfunction in diabetic pregnancies: intimations of fetal cardiovascular disease? *Microcirculation*. 2011;18(4):263-9.
125. Abbade J, Klemetti MM, Farrell A, Ermini L, Gillmore T, Sallais J, et al. Increased placental mitochondrial fusion in gestational diabetes mellitus: an adaptive mechanism to optimize feto-placental metabolic homeostasis? *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1).
126. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during

- pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(3):259-67.
127. Palm M, Basu S, Larsson A, Wernroth L, Åkerud H, Axelsson O. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(11):1244-51.
 128. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy CM. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows Into Future Cardiometabolic Health? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:655.
 129. Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, Ehlers MM, Kock MM. Disruption in the Regulation of Immune Responses in the Placental Subtype of Preeclampsia. *Front Immunol*. 2018;9:1659.
 130. Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta*. 2005;26(2-3):210-7.
 131. Caniggia I, Winter JL. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies--a review. *Placenta*. 2002;23 Suppl A:S47-57.
 132. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res*. 2004;95(9):884-91.
 133. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
 134. Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, Woo EY, Shin GT, Kim SY. sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(7):2318-23.

135. Wojcik M, Karouni F, Jindal S, Kapaya H. Implementing placental-growth-factor (PLGF) measurements in suspected pre-eclampsia---Challenges in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:157-62.
136. Mosimann B, Amylidi S, Risch L, Wiedemann U, Surbek D, Baumann M, et al. First-Trimester Placental Growth Factor in Screening for Gestational Diabetes. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(4):287-91.
137. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161.e1-.e11.
138. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation.* 2012;125(7):911-9.
139. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PIGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(2):151-60.
140. Erol Deniz M, Deniz A, Mendilcioglu I, Sanhal CY, Ozdem S, Kucukcetin IO, et al. Serial measurement of soluble endoglin for risk assessment at the diagnosis of fetal growth restriction. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14840.
141. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):743-54.
142. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol.* 1985;2(1):7-9.
143. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(2):101-14.
144. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):120-35.

145. Kazandi M, Hasdemir PS, Zeybek B, Akcay A. Placental growth factor: a putative screening test for gestational diabetes mellitus in first trimester. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(4):322-3.
146. Verhaeghe J, Pintiaux A, Van Herck E, Hennen G, Foidart JM, Igout A. Placental GH, IGF-I, IGF-binding protein-1, and leptin during a glucose challenge test in pregnant women: relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2875-82.
147. Cohen AL, Wenger JB, James-Todd T, Lamparello BM, Halprin E, Serdy S, et al. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(1):81-92.
148. McIntyre HD, Russell A, Serek R, Veveris-Lowe T, Cotterill A, Cowley D, et al. Placental growth hormone is not suppressed by oral glucose loading in normal human pregnancy. *Horm Metab Res*. 2002;34(5):250-3.
149. Loukovaara M, Leinonen P, Teramo K, Andersson S. Concentration of cord serum placenta growth factor in normal and diabetic pregnancies. *Bjog*. 2005;112(1):75-9.
150. Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145846.
151. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4213-24.
152. Lassance L, Miedl H, Absenger M, Diaz-Perez F, Lang U, Desoye G, et al. Hyperinsulinemia stimulates angiogenesis of human fetoplacental endothelial cells: a possible role of insulin in placental hypervascularization in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):E1438-47.

153. Seubert DE, Maymon E, Pacora P, Gervasi MT, Berry SM, Torry DS, et al. A study of the relationship between placenta growth factor and gestational age, parturition, rupture of membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1633-7.
154. Khaliq A, Dunk C, Jiang J, Shams M, Li XF, Acevedo C, et al. Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for "placental hyperoxia" in intrauterine growth restriction. *Lab Invest.* 1999;79(2):151-70.
155. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol.* 1995;268(6 Pt 1):C1362-8.
156. Graupner O, Lobmaier SM, Ortiz JU, Karge A, Kuschel B. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):567-77.
157. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1993;34(4):439-42.
158. Higgins MF, Russell NE, Crossey PA, Nyhan KC, Brazil DP, McAuliffe FM. Maternal and fetal placental growth hormone and IGF axis in type 1 diabetic pregnancy. *PLoS One.* 2012;7(2):e29164.

