



**T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'UN FETAL UMBLİKAL KORD BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

DR. MELİKE GEYİK BAYMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. KAZIM GEZGİNÇ

KONYA, 2018

**T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'UN FETAL UMBLİKAL KORD BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

DR. MELİKE GEYİK BAYMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. KAZIM GEZGİNÇ

KONYA, 2018



TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, hekimlik eğitimimde büyük emekleri olan hiçbir konuda bizden yardımlarını eksik etmeyen başta tez danışman hocam Prof. Dr. Kazım GEZGİN'e, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ hocamıza; Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu hocamıza, Yrd. Doç. Dr. Emine TÜREN DEMİR hocamıza, tezimin düzenlenmesinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Hasan ENERGIN hocamıza, şuan klüğimizde çalışmasalarda uzmanlık eğitimimde emekleri olan Prof. Dr. Osman BALCI hocamıza, Yrd. Doç. Dr. Adeviye ELÇİ ATILGAN hocamıza, Perinatoloji yandal uzmanımız Dr. Fedi ERCAN 'a en içten dileklerle teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Meram Tıp Fakültesi öğrenciliğim döneminde 4. Sınıftaki stajımdan buyana hayranlık duyduğum ve herhali ile kendime örnek aldığım ve bu fakülteyi ve kadın doğumu yazmamda en büyük etkisi olan bu zamana kadar gerek mesleki anlamda gerekse sosyal yaşamda her zaman bizlere destek olan, bizleri hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve mesleki anlamda yetişmemde en büyük katkısı olan Prof. Dr. Ali ACAR'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimiz boyunca acı tatlı hergünümüzde yanımda olan, tecrübelerini bizlerle paylaşan ameliyathane hemşirelerimiz Ayşe, Fadime ve Nezire hemşire hanıma, ameliyatlarımıza neşe katan ve hastalarımızı emanet ettiğimiz anestezi teknisyenlerimiz Cemile, Ayşe ve Hafize hanıma, ameliyathane personellerimize ve kliniğimiz sorumlu hemşiresi Nurcan hanıma, tüm hemşirelerine ve tüm personellerine, anabilim dalı sekreterimiz Çiğdem ablamıza, Esra, Aynur ve Özlem, Sena ve Hicran hanıma, perinatoloji yandal asistanlarımıza, tüm asistan arkadaşlarıma ve daha yazamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam konusuna yardımlarını esirgemeyen hastanemiz biyokimya hocası Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e ve tezimin istatistik kısmını yaparken bana yardımcı olan ve vakit ayıran Dr. Elif Nur Yıldırım Öztürk'e çok teşekkür ederim.

Son olarak minnet ve teşekkürlerin en büyüğünü 1995 senesinden buyana yanımda olamayan, heran yanımda hissettiğim ve hasretle andığım canım Babam'a, maddi manevi her zaman en büyük destekçim olan canım Annem 'e, çok kıymetli kardeşlerim Ergin (ve eşi Havva) , Arife (ve eşi Mikail) ve Tugay'a (ve eşi Ece), her birinin doğması ile ailemizin daha da tatlandığı can yiğenlerim Hüseyin, Roza, Baran, Mira ve Kerem'e, canıma can katan her zaman yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen eşim Ümit'e ve en önemlisi canımdan bir parça olan , hayatımın anlamı, bir bakışı tüm yorgunluğumu alan , gülüşü ömre bedel biricik oğlum Ahmet Günal'ıma sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım. Sizleri çok seviyorum , iyiki varsınız her şey sizinle güzel...

ARALIK 2018

MELİKE GEYİK BAYMAN

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'UN FETAL UMBLİKAL KORD
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) DÜZEYLERİNE ETKİSİ ,
MELİKE GEYİK BAYMAN , UZMANLIK TEZİ ,
KONYA, 2018**

ÖZET

Amaç:

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biridir. Ülkemizde ise GDM sıklığı %4-8 arasındadır ve toplumumuzda GDM prevalansı gittikçe artmaktadır , prevalanstaki artışın en önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaşta artış olarak gösterilmektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. Çalışmamızda GDM'nin fetal umbilikal kord kanında BDNF kan düzeyi üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem :

Bu çalışma 01.10.2018-25.11.2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine ve Konya Meram Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Uzm. Dr. Sevcan Sarıkaya'ya başvuran , gebelik haftası 37 hafta üstü olan hastalar, sade gestasyonel diabetes mellitus tanısı olanlar ile hiç ek hastalığı olmayan, olmayan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalarımız sigara kullanmayan ve herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar arasından seçildi. Hastaların doğum şeklinin sezeryan ya da normal doğum olmasına bakılmaksızın doğum sonrası fetal umbilikal kord klemplendikten hemen sonra kord kanından alınan yaklaşık 5 cc'lik fetal kord kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve BDNF çalışılmak üzere derin dondurucuda -80⁰ C'de analiz gününe kadar saklandı. BDNF için ticari kit (USCNK® Human BDNF ELISA Kit, Inc.) kullanıldı. Fetal kord BDNF düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, analizlerin yapımında SPSS paket programı ve rapor yazımında Microsoft Office Word programı kullanıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (Min-Max) kullanıldı. Kategorik verilerin özetlenmesi sayı ve yüzdelerle yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun saptanması için

Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki bağımsız grup arası farkın anlamlılığının saptanması için nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Gestasyonel diyabetes mellitus'un fetal umbilikal kord beyin kaynaklı nörotrofik faktör (bdnf) düzeylerine etkisi araştırdığımız çalışmamıza yaşları 16 ile 46 arasında değişen 96 gebe hasta dahil edilmiştir. Bu katılımcıların 18'inin yaş, bebek cinsiyeti, doğum şekli, 1. Dk apgar skoru, doğum ağırlığı ve doğum sayısı ulaşılamamıştır. Katılımcıların 53'ünde ek hastalık yokken 43'ünde Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) vardı. GDM' olan annelerin 20'si s.c. insülin kullanmakta olup gebelerimizin hiçbiri sigara kullanmamaktaydı.

Çalışmamıza dahil edilen anneleri 22'si primipar iken 56'sı multıpar olup 56'sı sezeryan ile, 22'si normal doğum ile doğum yapmıştı.

Çalışmamız dahilinde doğan bebeklerin doğum tipine bakılmaksızın 42'si kız, 36'sı erkekti, erkek bebeklerin 1. Dk apgar düzeyi ortancası 7, doğum ağırlığı ortalaması 3127,63, fetal kord kanı BDNF düzeyi ortalaması 0,67 idi.

Çalışmamız kapsamında doğan kız bebeklerin 1. dk apgarı ortancası 7, doğum ağırlıklarının ortalaması 3179,85 ±365,45, fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması 0,83 idi.

GDM'si olmayan kadınların yaş ortalaması 26,83, GDM'si olan kadınların yaş ortalaması 33,68 idi. Annesinde GDM tanısı olmayan bebeklerin 1. dakika apgarı ortancası 7 olup Annesinde GDM tanısı olan bebeklerin de 1. dakika apgar ortancası 7 idi.

Annesinde GDM tanısı olmayan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3143,47, annesinde GDM tanısı olan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3181,80 idi. Annesinde GDM tanısı olmayan bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri ortalaması 0,78, Annesinde GDM tanısı olan bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri ortalaması 0,69 idi.

Sonuç :

GDM varlığı durumuna göre Umbilikal Kord kanında BDNF düzeyleri MANN-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. Ancak ; yaptığımız çalışma sonucunda kan şekeri diyet ve egzersiz ile regüle olan annelerin bebekleri ile ek hastalığı olmayan annelerin bebekleri arasında fetal umbilikal kord BDNF düzeyi arasında anlamlı fark saptanmaz iken, kan şekeri regülasyonu için insülin kullanan annelerin bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi arasında anlamlı fark izlendi.

GDM varlığı durumuna göre annelerin yaşları arasında anlamlı fark saptandı, annelerin yaşları arttıkça GDM oranları artmaktadır .

Bebeklerin cinsiyetine göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır .Kız bebeklerde BDNF değerleri erkek bebeklere kıyasla daha yüksekti.Annelerin doğum tipine göre bebeklerin 1. dk apgar düzeyi arasında anlamlı fark saptanmıştır.Normal doğum yapan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar ortancasının ,sezeryanla doğum yapan annelerin bebeklerinin ortancasından daha yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler : BDNF, GDM, Fetal umbilikal kord

Abstract

Objective:

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common medical complications of pregnancy. In our country, however, prevalence of GDM ranges between 4-8% and prevalence of GDM is gradually increasing. Most important reasons for that increase in prevalence have been shown to be increased prevalence of obesity among younger individuals and increased maternal age. Brain-derived neurotrophic factor is a neurotrophin which influences survival growth and functions of central and peripheral nervous system neurons, maintains stabilization of synapses and regulates axonal and dendritic branching. In our study, investigation of whether GDM has effects on fetal umbilical cord BDNF levels is aimed.

Material and Method:

This study was conducted with patients over 37 weeks of gestation who admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Department of Gynecology and Obstetrics and to Sevcan Sarıkaya, MD from Meram Training and Research Hospital between 01.10.2018 and 25.11.2018, and the patients were divided into two groups: patients with solely gestational diabetes mellitus and those with no known additional disease. Regardless of whether mode of delivery was Cesarean Section or vaginal birth, approximately 5 cc of fetal cord blood samples taken from cord blood just after clamping of the fetal umbilical cord postnatally were taken, the serums were separated and then kept to be studied under -80°C in a deep freeze until being analyzed. A commercial kit (snsc® Human BDNF ELISA Kit, Inc.) for BDNF was used. Fetal cord BDNF levels were analyzed by using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. After transfer of the data to the electronic medium, SPSS package program was used for analyses and Microsoft Office Word program was used for typing of the report. For summarizing of numerical data, mean±standard deviation and median (Min-Max) were used. For determination of conformity to normal distribution of the data, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used. For determination of significance between two independent groups, Mann-Whitney U test, a non-parametric test, was

performed. Situations where p was under 0.05 were considered to be significant for statistical significance.

Results:

In our study by which we investigated effect of gestational diabetes mellitus on fetal umbilical cord brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, 96 pregnant women aged between 16 and 46 years were included. The age, baby gender, type of delivery, 1st min apgar score, birth weight and number of births of 18 of these participants could not be reached. While there was no additional disease in 53 of the participants, 43 had gestational diabetes mellitus (GDM). 20 of the mothers with GDM were using subcutaneous insulin and none of our pregnant patients were smoking.

Of the mothers included in our study; 22 were primiparous and 56 were multiparous with 56 delivered by Cesarean Section and 22 by normal vaginal birth. Regardless of genders of the neonates included in our study, 42 were female and 36 were male.

Of the male neonates included in our study; median 1st-minute APGAR score was 7, mean birth weight was 3127.63 and mean fetal cord blood BDNF level was 0.67. Of the female neonates included in our study; median 1st-minute APGAR score was 7, mean birth weight was 3179.85, mean fetal cord blood BDNF level was 0.67, mean age of women without GDM was 26.83 and mean age of women with GDM was 33.68. median 1st-minute APGAR score of the neonates born to a mother without diagnoses of GDM was 7, median 1st-minute APGAR score of neonates born to a mother diagnosed with GDM was 7, too. Mean birth weight of neonates born to a mother without diagnosis of GDM was 3143.47, whereas mean birth weight of neonates born to a mother with diagnosis of GDM was 3181.80. Mean fetal umbilical cord BDNF level of neonates born to a mother without diagnosis of GDM was 0.78, whereas mean fetal umbilical cord BDNF level of neonates born to a mother with diagnosis of GDM was 0.69.

Conclusion:

When umbilical cord BDNF levels compared by presence of GDM by using Mann-Whitney U test, no statistical significance was determined between the groups. However; In our study, there was no significant difference between the mothers of mothers who were regulated with blood sugar diet and exercise and mothers of mothers who had no additional disease. However, there was a significant difference between the fetal umbilical cord BDNF levels of the babies of mothers who used insulin for

blood sugar regulation.

A significance difference in maternal ages by presence of GDM was determined between the groups. As maternal ages increased, GDM rates also increased.

A significant difference was determined in fetal umbilical cord BDNF levels by genders of neonates. BDNF values were higher in female neonates compared to the male neonates. A significant difference was determined in 1st-minute APGAR scores of neonates by mode of delivery of the mothers. Median 1st-minute APGAR score of neonates born to mothers delivered by normal vaginal birth was determined to be higher compared to the median of neonates born to mothers delivered by Cesarean Section.

Keywords: BDNF, GDM, Fetal umbilical cord

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.1 DM'UN TARİHÇESİ.....	2
2.1.2 DM'UN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.2 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM).....	6
2.2.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)Tanım.....	6
2.2.2 Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi.....	7
2.2.3 Gestasyonel Diyabetin Prevelansı.....	8
2.2.4 GDM taraması / tanısı.....	9
2.2.5 Gestasyonel diyabette oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar.....	13
2.2.5.1 Fetal Komplikasyonlar	13
2.2.5.2 Maternal Komplikasyonlar	14
2.2.6 GDM'de Tedavi Prensipleri	15
2.2.6.1 Diyet.....	15
2.2.6.2. Egzersiz.....	16
2.2.6.3 İlaç Tedavisi.....	16
2.2.6.3.1 İnsülin Tedavi Protokolü.....	17

2.2.6.3.2 İkili protokol.....	17
2.2.6.3.3 Üçlü protokol.....	17
2.2.6.3.4 Dörtlü protokol.....	17
2.2.6.3.5 GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler.....	17
2.2.7 İntrapartum maternal glisemik kontro.....	18
2.2.8 Gestasyonel diyabette doğum şekli ve zamanı.....	18
2.2.9 Gestasyonel diyabeti olan hastaların postpartum takibi.....	19
2.3.1 Nöroplastisite.....	20
2.3.2 Nörotrofik Faktörler.....	21
2.3.3 Beyin kaynaklı nörotrofik faktör.....	22
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	25
3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	26
4.BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	34
6.SONU.....	36
7.KAYNAKLAR	38

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American Collage of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği)

ADA : American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

AKŞ:Açlık Kan Şekeri

APG:Açlık Plazma

Glukoza

BKİ : Beden Kitle

β hCG : Beta human chorionic gonadotrophin

DM : Diabetes

Mellitus

E3 :Estriol

FMF : Fetal Medicine Foundation

FSH : Folikül Stimulan Hormon

GDM : Gestasyonel Diabetes

Mellitus

gr : Gram

dk:Dakika

GYT,GCT : Glukoz YüklemeTesti

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study(Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları Çalışma Grubu)

HbA1C : Glikolize Hemoglobin

HDL : Yüksek Dansiteli

Lipoprotein

HPL :Human plasental laktojen

IADPSG : İnternational Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu Birliği)

IDF (UDF) : International Diabetes Fedaration (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IGF : Insulin Like Growth Factor

IGF-BP : Insulin Like Growth Factor Binding protein (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein)

IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL : İnterlökin

LGA : Large for Gestational Age (Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetus)

LH : Luteinizan Hormon

NDDG : National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NIH : National Institutes of Health

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAPP-A : Pregnancy associated plasma protein A

PG : Plazma Glukozu

PGDM : Pregestasyonel Diabetes Mellitus

proMBP : Eozinofilik Major Basic Protein'in Pro-formu

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS : Respiratuvar Distres Sendromu

TEMĐ : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF : Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite, Endokrinolojik hastalıklar Prevelansı

UK : United Kingdom (İngiltere Birleşik Krallığı)

USPSTF : The United States Preventive Services Taks Force

WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

CC :Carpenter-Coustan
CDA: Canadian Diabetes Association (Kanada Diyabet Cemiyeti)
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
EPO:Eritropoetin
GLUT:Glukoz Transporter
GYT: Glukoz yükleme testi
NDDG : National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
OGTT:Oral glukoz tolerans testi
PRL :Prolaktin
BDNF : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKİ : Beden Kitle İndeksi
DNA : Deoksiribonükleik asit
NGF : Sinir Büyüme Faktörü
NMDA : N-Metil D-Aspartat
NTF : Nörotrofik Faktör
NT-3 : Nörotrofin-3
NT-4 : Nörotrofin-4

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. GDM patofizyolojisi: GDM' de insülin direnci ile birlikte insülin salgılanması da artar.

Şekil 2.2. Gestasyonel Diyabette Tanısal Yaklaşım

Şekil 2.3. Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi

ŞEKİL 2.4: Nörotrofinlerin bağlandığı reseptörler

Şekil 2.5: Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması

ŞEKİL2.6: Presinaptik pro BDNF salınımı ve postsinaptik BDNF etkileri

Şekil 2.7:Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı

Şekil 2.8:BDNF gen bölgesi (A) ve Hücre içi etki mekanizması (B)

Şekil3.1: Annelerin GDM varlığına dağılımı

Şekil 3.2: Çalışmamız Dahilinde Doğan Bebeklerin Cinsiyetleri Oranı

Şekil 3.3. Annelerin doğum sayısına göre dağılımı

ŞEKİL3.4. Annelerin doğum tipine göre dağılımı

ŞEKİL 3.5: Ek Hastalığı Olmayan Annelerin Bebeklerinin BDNF Düzeyi Histogramı

Şekil3.6: GDM'si Olan Annelerin Bebeklerinin BDNF Düzeyi Histogramı

Tablo 2.1. Diyabet Tanı Kriterleri

Tablo 2.2. Bazı dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri.

Tablo 2.3. Gestasyonel diyabet

Tablo 2.4. Gestasyonel diyabet tanısında 3 saatlik 100 gr OGTT (Carpenter-Coustan) eşik değerleri.

Tablo 2.5. OGTT önkoşulları.

Tablo 2.6. Tek aşamalı yaklaşım (75 gr oral glukoz tolerans testi)

TABLO 2.7. Gestasyonel dm tanı ve taraması için önerilen yaklaşımlar

Tablo 2.8. Gestasyonel Diyabetin fetus üzerine etkileri

Tablo2.9 Gebelik haftasına göre insülin dozları

Tablo 3.1 : Annelerin ve Bebeklerin Bazı Niteliksel Özellikleri

Tablo:3.2: Çalışmamız kapsamındaki tüm annelerin ve bebeklerin değerlendirilmesi

Tablo 3.3: GDM'si olan ve kontrol grubunun genel değerlendirilmesi

Tablo 3.4. İnsülin Kullanan ve Kullanmayan Gebelerin Bebeklerinde BDNF Düzeyleri

Tablo3.5: bebeklerin cinsiyetlerine göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

TABLO 3.6: Annelerin doğum sayısına göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

Tablo 3.7: Annelerin doğum tipine göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

Tablo3.8: Annelerin ve Bebeklerin Bazı Niceliksel Özellikleri



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur (1).

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biridir(2). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glukoz intoleransidir. Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık %1-14 arasında değişmektedir (3). Ülkemizde ise GDM sıklığı %4-8 arasındadır (4, 5).

Dünyada GDM prevalansı çeşitli etkenler nedeniyle değişkendir ve bu değişkenlikte rol oynayan faktörler; GDM tanımlanmasında farklılıklar, tanı kriterlerinin değişken olması ve inceleme metodlarındaki farklılıklar ile popülasyon karakterleri (örn; BKİ) gibi etkenlerden ileri gelmektedir. GDM prevalansında geçtiğimiz iki dekatta artış görülmektedir. Prevalanstaki artışın en önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaşta artış olarak gösterilmektedir(6).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısı ve görevlerini sağlıklı bir şekilde sürdürmelerine sağlar aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olur (kaynak 7, 8). BDNF beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının devamını sağlamada rol oynar(9).

Çalışmamızda GDM' nin fetal umbilikal kord kanından BDNF düzeyine etkisi araştırılmış olup GDM tanılı hastalarda hatta GDM riski mevcut olan hastalarda erken dönemde tarama yapıp erken dönem tanısı konulup hastalara sıkı kan şekeri takibi ve kan şekeri regülasyonu ile fetal BDNF düzeyini arttırmak ve nöroplastiside sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DM Tanımı

Diyabetes mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur(1).

Gelişen kronik hiperglisemi sonucu, uzun dönemde çeşitli organ yetmezliklerinin, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının etkilendiği bir hastalıktır. Klinik Bulgu ve Belirtiler : ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluktur(10).

2.1.1 DM'UN TARİHÇESİ

Diyabetes Grekçe'de sifon anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe, bal anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden üretilmiştir (11). DM, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferde insülin direncinin neden olduğu, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu bir sendromdur (12)

DM'un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (13). Büyük Türk İslam alimi İbn-i Sina'da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış sonra kurutmuş ve kristalleştirmeye terk etmiştir. 1777'de Pool ve 1778'de Cawley kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu, Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague'den Lerch tanımlamış, onu 1857 yıllarındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir. Claude Bernard 1849- 1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir. 1869 yılında Paul Langerhans pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Minkowski, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda DM geliştiğini göstermiştir. 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi insülini izole etmiş ve hastalık tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası synthalini bulmuş ve 1942'de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulmuş. 1973'de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (14).

2.1.2 DM'UN EPİDEMİYOLOJİSİ

DM'un prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik durumun değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından

kaynaklanmaktadır (15).

Son 20 yılda tüm dünyada diabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Yaklaşık son 25 yıl içinde ABD’de Tip 2 DM prevalansı hemen hemen iki katına çıkmış ve Hindistan, Endonezya, Çin, Kore ve Tayland’da üç ila beş kat artış olmuştur . 2009 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (16). Ülkemizde yapılan (Türkiye Diyabet Prevalans Çalışması) TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının %13,7’ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının %90 arttığı saptanmıştır(17).

International Diabetes Federation (IDF) üyesi ülkelerde 2007’de tüm 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %7,3’ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985’de, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükselmiştir. 2025’den önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir (17).

Türkiye’de 1997 yılında “Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi (TURDEP-I)” gerçekleştirilmiş ülke genelinde 540 merkezden (270 mahalle ve 270 köy) rastgele seçilen 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7.2, IGT %6.7, hipertansiyon %30 ve obezite %22 bulunmuştur. Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde TURDEP-II çalışması planlanmış, aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde çalışma gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre, TURDEP-I’den itibaren geçen 12 yıllık süreçte Türkiye’de diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı ise %44 oranında artmış ve Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7 ye ulaştığı görülmüştür (81). Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak dünya üzerindeki değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14’ü gestasyonel diyabet , %0.5’ i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (18-19).

2009 yılında Türkiye’de “Diyabet 2020” projesi ile amaçlananlar:

- Diyabetten korunma,
- Etkili tedavi uygulama,
- Komplikasyonlardan korunmadır (20).

Tablo 2.1. Diyabet Tanı Kriterleri

(Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir.)

Açlık plazma glukozu (APG) ^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu ³⁺ diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu ^{4,5}	≥ 200 mg/dl
HbA1c ^{6,7}	≥ %6.5

(1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

(2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.

(3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

(4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.

(5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.

(6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez.

(7) HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.

(8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve A1C'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur.

Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri

Beden Kütle İndeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü olanlar:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci dereceden akrabalarda diyabet olması
- Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- ≥4 kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar
- Hipertansiyon (≥140/90 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)

- HDL-kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250mg/dl
- İnsülin rezistansının klinik bulguları,
- Polikistik Over Sendromu 'PCOS'
- Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması
- Kardiyovasküler hastalık varlığı

Yukarıdaki kriterler yoksa taramaya 45 yaşında başlanmalıdır. Sonuçlar normale testler en az 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

Tip 1 Diabetes Mellitus'a (T1DM) yönelik önleme ve geciktirme girişimleri ile ilgili etkin yöntemlerin olmaması nedeni ile T1DM için tarama önerilmemektedir. Ancak T1DM'li hastaların birinci derecede yakınlarında otoantikör bakılabilir.

2.1.3 Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

- 1.) **Tip I DM** : Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β - hücre yıkımı vardır.
- 2.) **Tip II DM** : İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği, İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgılamı defekti,
- 3.) **Diğer Spesifik Tipler**
 - A.) **Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri**
 - B.) **İnsülin Etkisinin Genetik Defektleri**
 - C.) **Ekzokrin Pankreas Hastalıkları**
 - D.) **Endokrinopatiler**
 - E.) **İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet**
 - F.) **İnfeksiyonlar :**
 - G.) **İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları**
 - H.) **Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar**
- 4.) **Gestasyonel DM** : Gebelik sırasında tanımlanan karbonhidrat intoleransı

2.2 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM)

2.2.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Tanım

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biridir (21). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransdır. Gebelik sırasında ortaya çıkan bu durum GDM olabileceği gibi, daha önce tanı almamış tip 2 DM veya latent evredeki tip 1 DM da olabilir (GDM'lu gebelerin % 10'unda pankreatik ada hücrelerine karşı antikor saptanmıştır(22). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, "Gestasyonel Diyabet" terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; "aşikar diyabet" ya da "Gebelikte Diyabetes Mellitus" terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanımlanan diyabet için kullanmaktadır (23,24,25).

1922' de insülinin kullanımının başlamasından önce, diyabetik hastalar genellikle gebe kalmamaktaydılar. Gebe kaldıkları zaman ise, gebelik sıklıkla annenin ölümü ile sonuçlanmaktaydı. Bu durum Joseph de Lee' yi 1913 ' teki kitabında böyle gebeliklerin termine edilmesini önermeye yöneltmiştir. Kendisi gebeliği terme kadar taşımanın hatta çocuğun viabilite kazanmasının çok tehlikeli olduğunu gözlemlemiştir.

İnsülinin kullanımı ve genel obstetrik bakımdaki gelişmelerle maternal mortalite hızla düşmüştür. Buna karşın 1960'lara kadar genel popülasyona göre diyabetiklerde ölü doğum ve neonatal ölüm oranı yüksek kalmıştır. O zamandan bu yana neonatal yoğun bakım, fetal takip ve kan şekeri diyabetik kontrolünün mükemmel kontrolü ve kan şekeri self monitorizasyonu ve yoğunlaştırılmış insülin rejimlerine bağlı olarak perinatal komplikasyonlar dramatik olarak düşmüştür. Günümüzde, iyi glisemik kontrol başarıldığı takdirde, perinatal mortalite genel obstetrik popülasyon riskine yaklaşır. Yine de, GDM ve daha önceden var olan diyabetin gebelik süresince ciddi riskleri olmaya devam etmektedir.

Günümüzde, diyabet tedavisi ile uğraşanların önceliği konsepsiyon öncesinde diyabetin tanısı ve kontrolü olup ikincil olarak maternal ve fetal /neotal komplikasyonları önlemek için gebelik süresince GDM 'yi taramak ve tedavi etmektir(26).

2.2.2 Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

Gebelik; hormonal seviyelerin dramatik artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan besin kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (27).

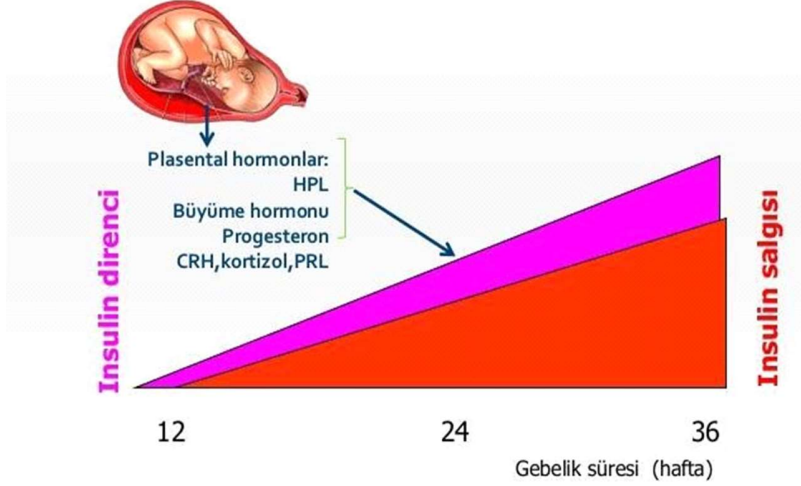
Gebeliğin ilk trimesterinde östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta β hücrelerinde hiperplazi olur. Böylece annede glukozu karşı oluşturan insülin cevabı artar. Maternaldaki glukozun, periferik tüketimde artması sonucu maternal kan glukoz düzeyinin 15 mg/dL kadar düşmesine sebep olur. Böylece gelişmekte olan embriyo hipergliseminin etkilerinden korunmuş olur (28,29) On ikinci gebelik haftasına doğru açlık kan glukozu değerleri en alt seviyeye iner. Gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselir. Bu evre maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojen etkilerinden korunduğu anabolik bir dönemdir (30).

Gebeliğin ikinci yarısında plasental hormonlar etkisiyle glukoz ve aminoasitlerin ütilizasyonu azalmıştır (31).Bu dönemde katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glukoz düzeyleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Bu durum HPL (human plasental laktojen) başta olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanır (32,33). Human plasental laktojen, gebelikteki insülin rezistansından sorumlu başlıca hormondur ve bu etkisini kesin kanıtlanmamış olmakla birlikte insülinin, reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirir. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glukoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur(34). Anneden fetüse besinlerin geçişini düzenleyen organ plasentadır. İnsülin gibi büyük bir polipeptid olan insülin plasentadan geçemezken glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri fetüse geçer. Bu aktarım annenin öğün aralarında ve gece sürekli olarak devam eder. Bu aktarım sonucu oluşan geçici hipoglisemi ve yemek sonrası artan insülin direnci nedeniyle oluşan geçici hiperglisemi maternal için önemlidir(35,36). Gebeliğin son evresi olan 3. trimesterde insülin gereksinimi giderek artar. Ayrıca dokularda da giderek artan insülin duyarsızlığı yani insülin direnci gelişir (%44'lük bir azalma ile)(37,38).Böylece son trimesterde fetüs hızlı bir büyüme aşamasına girer ve artan ihtiyacı için maternal kan glukoz düzeyleri de yüksek tutulmuş olur. Bunun sonucunda 3. Trimesterde annede insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gelişir. Fetüsün anneden sürekli olarak plasenta aracılığıyla glukozu kullanması sonucu gebelerde, gebe olmayanlara oranla hipoglisemiye daha fazla bir yatkınlık söz konusudur (39).

GDM patofizyolojisinde ise pankreas beta hücre defekti ve kronik insülin direncinin olduğu düşünülmektedir. İlk kez Ryan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kontrol grubunda yer alan sağlıklı geç dönem gebelere oranla GDM' ye sahip gebelerde %40 oranında insülin sensitivitesinde azalma olduğu ortaya konulmuştur (40).Sınırlı beta hücresi rezervi olan gestasyonel diyabetik kadınlarda, periferik insülin rezistansı,

diyabetik durumu ortaya çıkarır. Periferik insülin direncinin de plasental hormonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir.(41).

Gestasyonel diyabette: plasental hormonlar tarafından tetiklenen insülin direnci esas mekanizmadır



Şekil 2.1. GDM patofizyolojisi: GDM’ de insülin direnci ile birlikte insülin salgılanması da artar.

2.2.3 Gestasyonel Diyabetin Prevelansı

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık %1-14 arasında değişmektedir (42). UK (İngiltere Birleşik Krallığı)’ de GDM prevalansı yaklaşık %3-8 arasında değişmektedir (43). Gestasyonel DM prevalansı ABD’de %6-7 civarındadır (44). Dünyada GDM prevalansı çeşitli etkenler nedeniyle değişkendir ve bu değişkenlikte rol oynayan faktörler; GDM tanımlanmasında farklılıklar, tanı kriterlerinin değişken olması ve inceleme metodlarındaki farklılıklar ile popülasyon karakterleri (örn; BKİ) gibi etkenlerden ileri gelmektedir. GDM prevalansında geçtiğimiz iki dekatta artış görülmektedir. Prevalanstaki artışın en önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaşta artış olarak gösterilmektedir (45). Ülkemizde ise GDM sıklığı %4-8 arasındadır (46,47).

Gestasyonel Diyabette Risk Faktörleri :

- Önceki gebelikte GDM varlığı,
- Gebelik öncesi glukoz intolerans tanısı,
- Ailede (özellikle 1. Derece akrabalarda) Tip 2 DM öyküsü,
- Önceki gebelikte makrozomi ve polihidroamnios öyküsü,
- Açıklanamayan fetal kayıp,
- Önceki gebelikte glukozüri ,
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (>20kg),

- Açlık kan şekeri >95 mg/dl ve glukozüri varlığı,
- Kilo fazlalığı (BKİ>25 kg/m²)
- İleri yaş (>25 yaş)
- Polikistik over sendromu

2.2.4 GDM taraması / tanısı

Gestasyonel diyabet, 1881'de J. Matthews Duncan tarafından gebelikte başlayan doğum sonrası gerileyen diyabet olarak gözlemlenmiştir (48). 1950'de WPU Jackson tarafından, kadınlarda görülen fetal makrozomi ve ölü doğumun büyük olasılıkla diyabet kaynaklı olabileceği rapor edilmiştir (49) ve 1957 Elsie Reed Carrington (50) Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1957; 9: 664-9. tarafından gestasyonel diyabet tanımlanmıştır. Bu süreçte Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 3 saatlik 100 gr OGTT kullanılmaya başlanmış ve ABD Ulusal Sağlık Örgütü kriterleri baz alınmıştır. 1964'de O'Sullivan and Mahan (51) gebe kadınlarda 3 saatlik 100 gr OGTT'nin yapılabileceğini planlamış ve 752 kadından oluşan 3 saatlik 100 gr OGTT yapılan 2. ve 3. trimesterdeki hastaların sonuçlarını kaydetmiştir. Daha sonra 1013 hastadan oluşan retrospektif ikinci bir çalışma yapmıştır. İki ve daha fazla anormal glukoz değeri olan sonuçların tek anormal glukoz değeri olandan daha güvenilir olduğu kanısına varmıştır ve "O'Sullivan" kriterleri 1970'lere kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu eşik değerler için Somogyi- Nelson tekniği ile venöz kan kullanılmaktadır. Laboratuvarlarda kullanılan değişik plazma serum eşik değerlerinde oluşan farklılıklardan dolayı 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından yeni eşik değerler oluşturuldu. Zaman içinde test tekniğinde olan değişikliklerden dolayı Carpenter-Coustan kriterleri geliştirilmiştir. ACOG ise NDDG ve Carpenter-Coustan (C&C)'in her ikisinin de kullanılabilir yöntemler olduğunu belirtmiştir (52).

Daha sonra 2011 yılında C&C kriterleri American Diabetes Association (ADA) tarafından onaylandı ve bu kriterler ADA önerilerine dahil oldu (53). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise GDM için gebe olmayanlarda da kullanılan 75 gr OGTT ile 2 saatlik test eşik değerlerini baz almıştır. Gestasyonel diyabet için de, gebe olmayanlarda kullanılan bozulmuş glukoz toleransı değerleri; açlık kan şekeri değeri <126 mg/dL (6.99 mmol/L) ve ikinci saat kan şekeri değeri 140-199 mg/dL (8.27-11.05 mmol/L) arasında olmasını tanımlanmıştır (54). Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL, ikinci saat kan şekeri ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olduğunda ise diyabet olarak tanımlanır (55). Farklı glukoz yükleme testlerinin ve farklı kriterlerin kullanımı nedeniyle GDM prevalansı ve tedavi sonuçları hakkında bilgi vermek zor bir hal almıştır. Gestasyonel diyabetin taranması amacıyla günümüzde tek veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Gebeliğin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı 24- 28. gestasyon haftalarındaki bütün gebelere GDM taraması yapılmalıdır (56,57).

Günümüzde halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr oral glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, sonra gerekirse 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır. IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) 1998 yılında diyabet

ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan bir çalışma planlanmıştır. HAPO çalışması adı verilen bu çalışma prospektif, kör, uluslararası, çok merkezli (9 ülke ve 15 merkez) olarak 25.505 gebede yapılmıştır. Çalışmada toplam 23.316 hastanın sonuçları ele alınarak, 75 gram OGTT kullanılmış ve her bir standart sapma glukoz seviyesinde yükselme ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmada primer sonuçlar olarak makrozomi, primer sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve kordon kanında C peptid (fetal insülin düzeyi göstergesi) düzeyinin 90 persentilden daha fazla olması olarak kabul etmiş (58). Sekonder sonuçlar olarak ise preeklampsi, prematür doğum, omuz distozisi, hiperbilirubinemi ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmada artan glukoz seviyesi ile primer sezaryen oranının, doğum ağırlığının 90. persentilden yüksekte olmasının ve klinik neonatal hipoglisemi sıklığının arttığı bulunmuştur (59).

Birçok dernek ve kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, dernekler arasında bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir. Bazı dernek ve kuruluşların kullanılan testlerdeki eşik değerleri Tablo 2.3’de verilmiştir (60).

Tablo 2.2. Bazı dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri.

Dernekler	Basamak	Glukoz (gr)	AKŞ (mg/dl)	1-h	2-h	3-h	Yüksek değer sayısı
CC	2	100	95	180	155	140	2
NDDG	2	100	105	190	165	154	2
ADA	2	75	95	180	155		2
CDA	2	75	95	191	160		2
WHO (2013)	1	75	92-125	180	153-199		1
IADPSG	1	75	92	180	153		1

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, AKŞ: Açlık kan şekeri, CC: Carpenter-Coustan, CDA: Kanada Diyabet Cemiyeti, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group,

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

a) Tek aşamalı glukoz toleransı-tarama ve yaklaşımı

2010’da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) gestasyonel diyabet tanısı koymada yeni kriterler belirledi. Bu kriterler HAPO Çalışması adı altında yapılan çok uluslu geniş kapsamlı bir çalışma sonucu ortaya çıkmıştır. Gestasyonel diyabet için yeni IADPSG kriterleri küresel olarak ve ADA tarafından ABD’de çoğunlukla kabul edilmiştir, fakat 3 saatlik test ile tanı konulan gestasyonel diyabeti olan hasta oranlarının %8-10’dan %18’e yükselmesine neden olmuştur (61). Buna göre 24-28. gebelik haftalarında

yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi sonucunda belirlenen değerler Tablo 2.2’de belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Gestasyonel diyabet

Glukoz Ölçümü	Glukoz konsantrasyon eşiği
Açlık plazma glukoz değeri	92 mg/dL (5.1 mmol/L)
1. saat glukoz değeri	180 mg/dL (10.0 mmol/L)
2. saat glukoz değeri	153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Tablo 2.4. Gestasyonel diyabet tanısında 3 saatlik 100 gr OGTT (Carpenter-Coustan) eşik değerleri.

GDM için değerlendirme	Plazama glukoz değeri
Açlık	95 mg/dL (5.3 mmol/L)
1.saat	180 mg/dL (10.0 mmol/L)
2.saat	155 mg/dL (8.6 mmol/L)
3.saat	140 mg/dL (7.8 mmol/L)

Tablo 2.5. OGTT önkoşulları.

1 saatlik 50 gr glukoz tolerans testinde 135 ya da 140 ve üzeri değer olması
8-14 saatlik açlık
Karbonhidrat \geq 150 gr dahil 3 gün boyunca karbonhidrat yükleme
Test sırasında oturuyor olunmalı ve test sırasında sigara içilmemeli
İki ya da daha fazla değer bir araya gelmeli

Tablo 2.6. Tek aşamalı yaklaşım (75 gr oral glukoz tolerans testi)

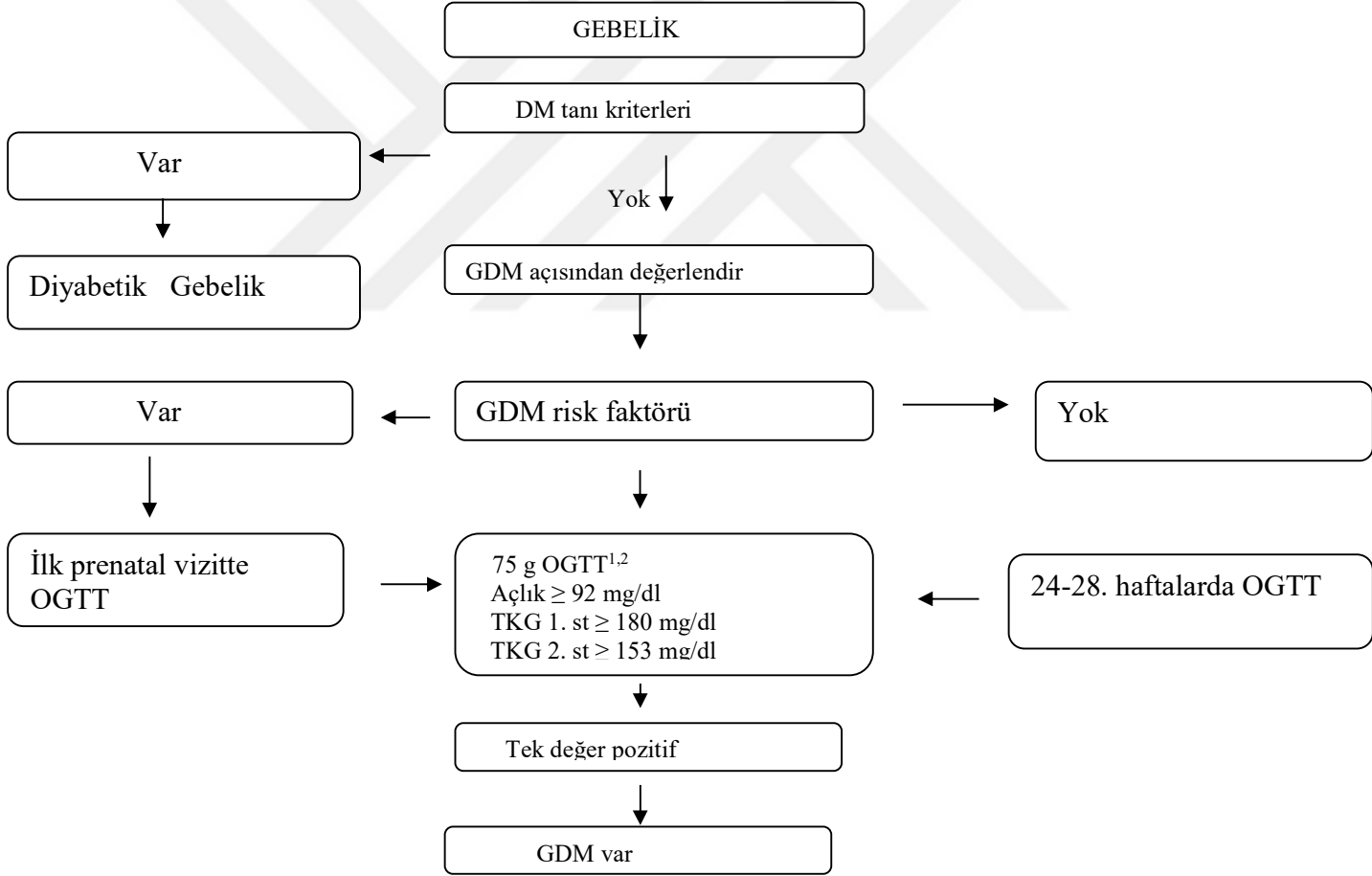
GESTASYONEL DM TANI VE TARAMASI İÇİN ÖNERİLEN YAKLAŞIMLAR	
TEK AŞAMALI YAKLAŞIM (75 GR ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ)	
-Açlık glukoz	\geq 92 veya 95
-1.saat glukoz	\geq 180
-2.saat glukoz	\geq 153veya 155

TEK DEĞER YÜKSEK İSE GDM TANISI KONUR

TABLO 2.7. Gestasyonel dm tanı ve taraması için önerilen yaklaşımlar

GESTASYONEL DM TANI VE TARAMASI İÇİN ÖNERİLEN		YAKLAŞIMLAR
İki AŞAMALI YAKLAŞIM		
50 gr oral glukoz tolerans testi		
1. Saat glukoz	≥135 veya ≥140	ise 100 gr ogtt yapılmalıdır
100 gr oral glukoz tolerans testi		
Açlık glukoz	≥ 95	
1.saat glukoz	≥180	
2..saat glukoz	≥155	
3.saat glukoz	≥140	

İki değer yüksek ise GDM tanısı konulur.



(1) OGTT en az 8 st açlıktan sonra yapılmalıdır.

(2) Glukoz ölçümleri glukoz ölçüm yöntemi ile yapılmalıdır.

Şekil 2.2. Gestasyonel Diyabette Tanısal Yaklaşım

2.2.5 Gestasyonel diyabette oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar

Gestasyonel diyabette tarama ve tanı testlerinin amacı, erken tanı koyarak kan şekerlerindeki olabilecek yükselmelerin anne ve bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. Gestasyonel diyabette gelişebilecek maternal ve fetal morbiditeler sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (62). Gestasyonel diyabette perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz seviyesidir (63). Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok mortalite ve morbidite oranları azalır. 2008 HAPO çalışması verilerine göre gestasyonel diyabette gelişen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen plazma glukoz düzeyleri ve HbA1c değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (64,65).

2.2.5.1 Fetal Komplikasyonlar

Gestasyonel diabetes mellitus, anne ve bebekte önemli sağlık problemlerini beraberinde getirir. Gebelik sırasında en önemli riskler fetus ile ilgilidir. Makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, doğumsal anomaliler, solunum zorluğu sendromu fetusa ait komplikasyonlardır (Tablo 2.8.) (66, 67).

Tablo 2.8. Gestasyonel Diyabetin fetus üzerine etkileri

1) Kötü glisemik kontrol ile makrozomi ve ölü doğum riski artar.
2) Doğum travması riski artar
3) Neonatal hipoglisemi riski artar
4) Çocuklarda, genç erişkin çağda obezite ve/veya diyabet gelişim riski artar

Makrozomi GDM ile ilişkili görülen en sık komplikasyondur. Doğum ağırlığının > 4000 gr olan ya da haftasına göre doğum ağırlığı 90 persantil üzerinde olan bebekler makrozomik olarak adlandırılmaktadır. GDM'de makrozomi insidansı %18-29'dur. Maternal hiperglisemi, obezite, ileri anne yaşı ve multiparite makrozomi açısından en önemli risk faktörleridir. Makrozomi gelişiminde maternal glukoz seviyesi önemli rol oynar. Maternal hiperglisemi aşırı miktarda glukozun fetusa geçişine neden olarak fetus pankreasından insülin salgısını uyarır. Maternal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemi fetus için anabolizan etki gösterir ve fetusta aşırı büyümeye neden olur. Makrozomi doğum sırasında asfiksi, omuz distosisi, klavikula fraktürü ve erb paralizisi gibi bir dizi komplikasyona da predispozisyon yaratır. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için GDM'lilerde gereken durumlarda 39. hafta tamamlanmadan sezaryen doğum tercih edilir. Uzun vadede makrozomik bebekler diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar (68, 69).

Postpartum dönemde çoğu kez gözden kaçırılan bir komplikasyon ise fetal pankreatik hiperplaziye ikincil gelişen neonatal hipoglisemidir. GDM'li annelerin bebeklerinde %24'ünde neonatal dönemde serum glukoz seviyeleri 30 mg/dl'nin altına düşmektedir (70). Neonatal hipoglisemiden korunmak için postpartum dönemde erken emzirme (30 dk içerisinde) önerilmektedir.

2.2.5.2 Maternal Komplikasyonlar

Hipertansiyon, pre-eklampsi, obezite, polihidramnios GDM'li annelerde görülme sıklığı artmış komplikasyonlardır. Pre-eklampsi maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. GDM tanılı gebelerde pre-eklampsi sıklığı genel popülasyona kıyasla artmıştır. Hipertansiyon, mikroalbuminüri, böbrek işlev bozukluğu ve obezite preeklampsi için diğer risk faktörleridir. GDM'li gebeler pre-eklampsi düşündürülen semptomlar (baş ağrısı, görme bulanıklığı, sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı) açısından uyarılmalı, düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalı ve yakın izlenmelidirler (71).

Obezite, tip 2 diyabet ve GDM tanılı gebelerde yaygındır. Bununla birlikte nondiyabetik antenatal popülasyonda da obezite sıklığı giderek artmaktadır. Maternal obezitenin konjenital anomaliler, ölü doğum, pre-eklampsi ve GDM açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (72). Bu nedenle tüm kadınlar için gebeliğin erken döneminde hedef vücut ağırlıkları belirlenmeli, gebelik öncesinde vücut kitle indeksi $>27\text{kg/m}^2$ olanlarda ikinci trimesterde kalori alımı 25 kcal/kg/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır (73).

Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan kadınlar sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluştururlar. Bir çalışmada GDM'li kadınlarda postpartum dönemde beş yıl içerisinde diyabet gelişme riski %47 olarak belirtilmiştir.

Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan kadınlarda postpartum dönemde diyabet riski artmıştır.

1. Gebeliği sırasında kan şekeri regülasyonu için insülin kullanımı gereken
2. Gebelik öncesi vücut ağırlığı yüksek olan
3. Gebeliğin erken döneminde glukoz intoleransı olan (74, 75).

Gestasyonel diabetes mellitusun ve komplikasyonlarının tedavisinde anahtar nokta optimal maternal glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Gestasyonel diyabet açısından riskli popülasyonda yer alan gebelere, gebeliğin başında tarama testleri yapılmalı, gebelik süresince yakın izlenmeli ve tüm gebelere üçüncü trimester başında OGTT uygulanmalıdır. Hastalara gebelik süresince glisemik kontrolün önemi basit ve anlaşılır şekilde anlatılmalı, istenmeyen gebeliklerden kaçınmaları vurgulanmalıdır (76).

2.2.6 GDM'de Tedavi Prensipleri

Gestasyonel diyabetin tedavisinde diyet, egzersiz ve insülin gibi üç temel tedavi şekli vardır. GDM'li hastaların yaklaşık %15'i diyet tedavisine uyulmasına rağmen yeterli glukoz kontrolü için insüline ihtiyaç duyarlar. Bu gebeler açlık glukoz düzeylerine göre iki fonksiyonel sınıfa ayrılır. Standart diyet tedavisine rağmen açlık kan glukoz düzeyleri 105 mg/dL altında tutulamıyorsa veya iki saatlik postprandial glukoz düzeyleri 120 mg/dL altında olması sağlanamıyorsa insülin tedavisi önerilir (ACOG 2001) (77,78).

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glikoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutabilmektir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Sadece AKŞ değerlerinin değil postprandiyal glikoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Postprandiyal hipergliseminin preprandiyal hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında postprandiyal birinci saat glikoz değerleri 120-140 mg/dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir (79,80).

2.2.6.1 Diyet

Diyet, ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glikozunu kontrol altında tutarken, açlık ketozuna sebep olmadan anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlayabilmektir. Diyet; %50-55 kompleks karbonhidrat, %20-30 özellikle doymamış (poliansatüre) yağ (%10 doymuş yağ asitleri), %20-30 protein ve yüksek oranda fibril içerecek şekilde planlanır. Basit sekerler, kolesterol ve doymuş yağlardan kaçınılmalıdır. Total kalorinin %24' ü kahvaltıda, %30' u öğlen yemeğinde, %33' ü akşam yemeğinde ve %13' ü de öğünler arasında verilmek üzere planlanır (81). Crowther ve arkadaşları ile Landon ve arkadaşları gestasyonel diyabetli kadınlarda diyet danışmanlığı ve programının yararlı olduğunu göstermişlerdir. Amerikan Diyabet Birliği bireysel boy ve kiloya göre beslenme danışmanlığı alınması ve obez olmayan gebeler için, gebe kalmadan önceki vücut ağırlığına göre ortalama 30 kkal/kg/gün olacak bir beslenme programı hazırlanmasını önermektedir (82).

Diyet ile maternal glikoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşüş beklenir. Diyet tedavisi esas olarak insüline karşı periferik cevabı güçlendirmek içindir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmakta ve GDM olgularının yaklaşık %60-80'inin obez olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda az miktarda kilo kaybının bile olumlu etkisi vardır. Diyet tedavisinin insülin hassasiyetini artırıcı etkisinin görülebilmesi için ortalama iki haftaya ihtiyaç vardır. Diyabetik gebeliklerde ketonların fetusta nörolojik ve entellektüel problemler yaratabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Gece boyunca açlık sonrası %10-20 gebede ketonüri görülmekte ve bebeği açlıktan korumaktadır. Açlıktan kaynaklı ketonemi ile kontrolsüz diyabet sonrası gelişen ketonemi arasında fark vardır. Yapılan iki çalışma da açlıktan değil de hiperglisemiden kaynaklı ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir (83, 84).

Tüm gebelik boyunca diyabetik annelerin kilo alımı 7.5-10 kg ile sınırlı kalırsa perinatal mortalite düşüktür.

Gebeeye verilecek total kalori aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Boy}^2(\text{ m }) \times 27 = \text{İdeal kilo}$$

$$\text{İdeal kilo} \times 35 = \text{Günlük total ideal kalori}$$

Hastaların 3 ana öğün, 3 ara öğün şeklinde diyetleri ayarlanır.

2.2.6.2. Egzersiz

Tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Egzersiz ile maternal glikoz seviyesi düşer, hepatik glikoz yapımı ve klirensi düzenlenir (85). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glikoz konsantrasyonları izlenmiştir , aşırı kilolu gestasyonel diyabetli kadınlarda güç egzersizleriyle insülin tedavisi gereksinimi azaldığı bildirilmiştir(86).

Egzersizin glikoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar.

2.2.6.3 İlaç Tedavisi

İnsülin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfedilmiş ve kısa bir süre sonra DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnsülin plasentayı geçmez ve fetüsü etkilemez.İnsülin tedavisinin etkinliğindeki hedefler fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir. Önceleri açlık plazma glikozu 105 mg/dl üzerinde olduğunda insülin tedavisi başlanırken, yapılan çalışmalar açlık glikoz değerinin 95 mg/dl üzerinde olduğu olgularda da insülin sekresyonunun az olduğunu ve daha sık fetal makrozomiyle karşılaşıldığını göstermiş ve insülin bağlama eşik değeri 95 mg/dl olarak kabul edilmiştir. İnsülin, iyi bir glisemik kontrol sağlamanın yanında makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilen maternal kandaki lösin, serin, alanin gibi aminoasitlerin yükselmesini de önler.

Gestasyonel diabetes mellituslu hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glikoz düzeyinden sonra arttığı henüz tam olarak belirlenememiştir. GDM'li hastalarda insülin tedavi protokolu preprandiyalden çok postprandiyal kan şekeri profiline göre yapılırsa glikoz düzeyleri daha iyi kontrol edilir ve neonatal hipoglisemi, makrozomi ve sezeryan ile doğum riski azalır.

İnsülin 3 farklı formülasyonda bulunur: Kısa etkili (regüler ve semilente), orta etkili (lente ve NPH) ve uzun etkili (ultralente). Hızlı etkili insülinler yemek sonrası glikoz yükselmelerini önlemek için kullanılır. Orta etkili insülin olan NPH ise uygulandığı subkutan bölgeden salınarak kan sekerini daha uzun bir süre kontrol edebilir. Uzun etkili insülinler ise karaciğerde glikoz yapımını baskılayarak etki gösterirler. Yeni bir insülin formu olan insülin lispro yemeklerden hemen önce uygulanmaktadır (Regüler insülin ise yemekten 30 dk önce uygulanmalıdır). İnsülin lispronun GDM olan gebelerde kullanımıyla hem daha az hipoglisemik epizod izlenmiş hem de diğer insülin formülasyonları kadar iyi bir glisemik kontrol sağlanmıştır.

İnsülin tedavisinde hedeflenen plazma glikoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 60-105mg/dl, postprandiyal <120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir (87)

2.2.6.3.1 İnsülin Tedavi Protokolü

Başlangıç dozu genellikle gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Gebelik haftasına göre insülin dozu Tablo 7'de belirtilmiştir. Haftalık plazma glikoz ölçümlerine göre doz artırılabilir (88, 89).

Tablo2.9 Gebelik haftasına göre insülin dozları

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

İnsülin, günde birkaç kez olmak üzere subkutan olarak uygulanır. Günde kaç kez yapılması gerektiği, başlanan tedavi protokolüne göre elde edilen kan şekeri değerleri göz önüne alınarak belirlenir. İnsülin ikili, üçlü, dörtlü protokoller şeklinde uygulanabilir.

2.2.6.3.2 İkili protokol

Total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Sabah dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülinidir. Total akşamki insülin dozunun yarısı NPH, yarısı da kristalize insülinidir.

2.2.6.3.3 Üçlü protokol

Total doz ve uygulaması ikili protokoldeki gibi olup sadece akşamki NPH insülin dozu, gece yatarken yapılır.

2.2.6.3.4 Dörtlü protokol

Burada hesaplanan günlük total kristalize insülin dozu üç eşit parçaya bölünerek sabah, öğle ve akşam öğünlerinden önce yapılmak üzere ayarlanır. Yine akşam için hesaplanan NPH dozu gece yatarken yapılır.

Haftalık AKŞ, TKŞ (PP2'nci saat) takipleri istenen düzeylere (AKŞ;60-90 mg/dl, PP2'nci saat < 120 mg/dl) inmiyorsa insülin dozu %10-15 oranında arttırılır. İnsülin, yemeklerden 30 dk önce sc. enjekte edilir.

2.2.6.3.5 GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisinde oral hipoglisemik ajanların rolü sınırlıdır. Kullanılmalarına potansiyel teratojenik etkilerinden dolayı yıllardır karşı çıkmıştır. Bu grup ilaçların, gebelikte, yeni doğanda uzun süren hipoglisemiye neden olduklarından dolayı kullanılmamaları gerektiği sonucu çıkarılmıştır.

Oral anti hiperglisemik ajanlar (OAHA), USA ve Avrupa ülkelerinde gebelikte kullanılmamasına rağmen tip 2 diyabet insidansının daha fazla olduğu Güney Afrika, Hindistan, Meksika ve Orta Doğu ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır

2.2.7 İntrapartum maternal glisemik kontrol

Diyabetik gebelerde travay ve doğumun yönetimi sırasında amaç maternal öglisemiye sağlamaktır. Perinatal asfiksi ve neonatal hipoglisemi maternal hiperglisemi ile koreledir (90,91).

Diyabetik annenin hiperinsülinemik fetusu gebelik boyunca hiperglisemiye maruz kalarak glukoz değişikliklerine sert insülin yanıtı verir. Annenin glukoz konsantrasyonu doğumdan önce artarsa, yenidoğan hipoglisemi gelişme olasılığına karşı plasental glukoz sağlamaya yönelik adaptasyon geliştirir. Neonatal hipoglisemi nöbetlere ve farklı sorunlara neden olabilen önlenmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle doğum sırasında kapiller glukoz sık aralıklarla kontrol edilmeli ve hedef değer olarak 70-120 mg/dL (3,89-6,66 mg/L) aralığında tutulmalıdır (92). Buna rağmen maternal glukoz konsantrasyonu 50 mg/dL-60 mg/dL değerlerine kadar iyi tolere edilir, sağlıklı yeni doğanın ise glukoz değerleri doğumdan birkaç saat içinde düşmeye başlar, bu nedenle en iyisi maternal glukoz konsantrasyonunun 70 mg/dl altına düşmemesidir (93). Oral alımın önlenmesi nedeniyle doğum sırasında maternal hiperglisemi beklenmez. Doğumda enerji ihtiyacını karşılamak için intravenöz %5 dextroz başlanabilir. Maternal glukoz konsantrasyonu 120 mg/dl'yi aşarsa intravenöz 1U/h'ten insülin infüzyonuna başlanabilir (94). Bu uygulama tip 1 diyabeti olan hastalara her zaman, tip 2 diyabeti olan hastalara bazen, gestasyonel diyabeti olanlar için ise nadiren gerekli bir uygulamadır. Doğum sonrası uteroplazental ünitenin ortadan kalkmasıyla maternal glukoz metabolizması çoğunlukla normale döner.

2.2.8 Gestasyonel diyabette doğum şekli ve zamanı

Diyabetik gebelerde doğum zamanlaması konusunda farklı görüşler mevcuttur. The American Diabetes Association (ADA), gebeliğin 38. haftanın ötesine uzamasının fetal makrozomi riskini artıracığını ve sezaryen oranlarını azaltmayacağını belirterek, 38. haftada doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir (95). ACOG'da GDM dahil diyabetik gebelerde terme yakın (38. haftanın bitiminden sonra) doğum gerçekleştirilmesini önermektedir (96). Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılmış olan iki çalışmada insülinle tedavi edilen gestasyonel diyabetli gebelerde 38-39. haftalarda eylem indüksiyonu ile sezaryen oranlarında artış olmadan omuz distozisi oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (97, 98).

ACOG'a göre diyabetik gebelerde fetal tahmini ağırlık (EFW) 4500 gr'dan fazla olan fetüste, primer doğum şeklinin sezaryen olması yönünde olan tartışmalar devam etmektedir (99). Gonen ve arkadaşları (100) yaptıkları retrospektif bir çalışmada EFW'si 4500 gr'dan büyük olan hastalarda elektif sezaryen

uygulamasının etkisini değerlendirdi. 16.000'den fazla doğum oldu ve bunların %18'i geręek makrozomi olarak değerlendirildi. Makrozomi tanısı konulmamış 115 vakadan 13 infant acil sezaryen ile %86 normal vajinal yolla doğurdu.

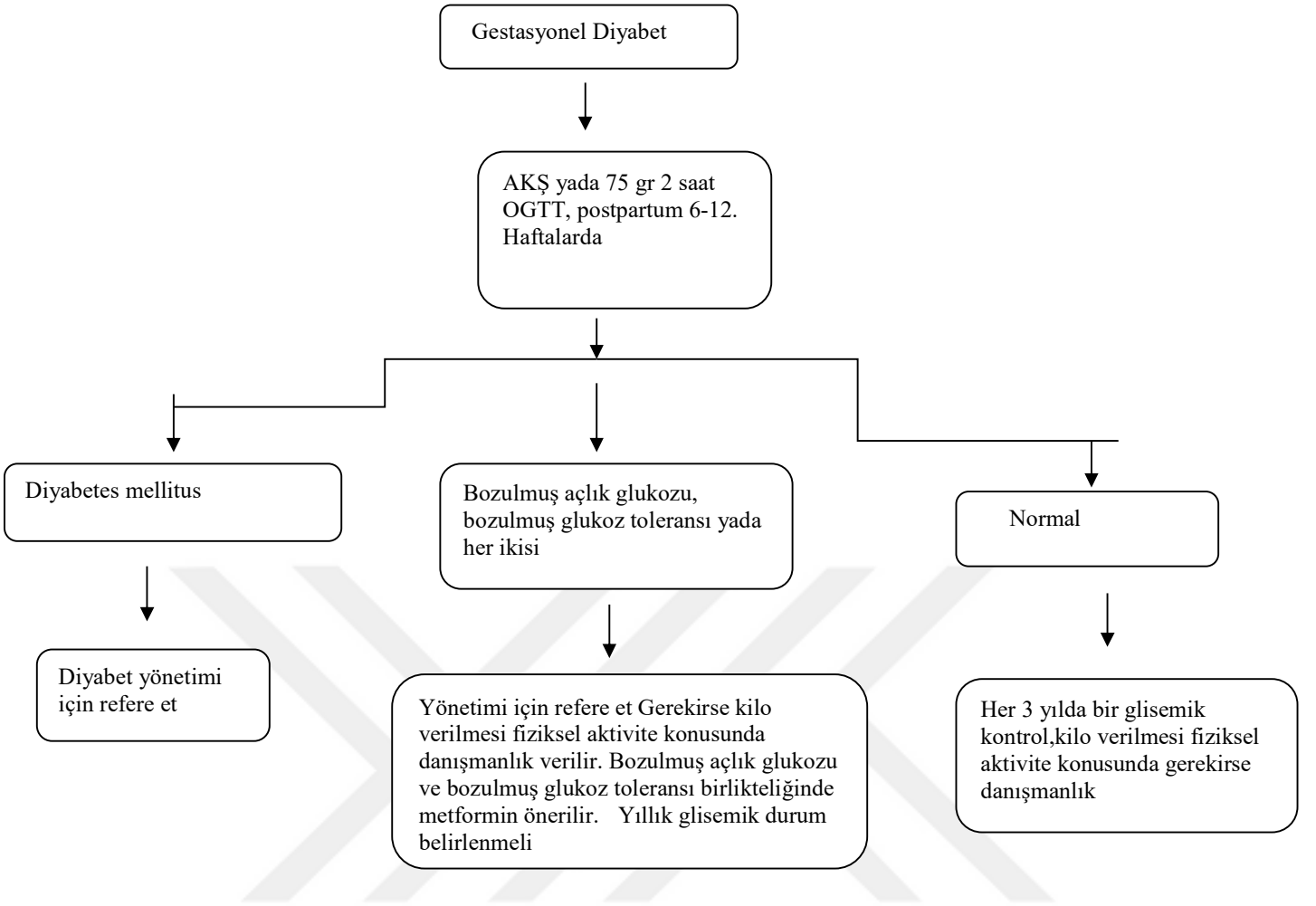
Makrozomik olan 3 infantta (%3) ve makrozomik olmayan 14 infattta (%0.1) brakial plexus yaralanması izlendi.

Doğum şeklinin vajinal ya da sezaryen olmasına karar vermede, obstetrik hikâye ve en iyi EFW ölçümü tarihten daha kıymetlidir. EFW ölçümü 4500 gr'dan büyük olanlarda, doğumun ikinci evresinin uzaması ya da durması sezaryene işarettir. Diyabetik gebelerde yapılan büyük çalışmalar %30-50 oranında sezaryen ile doğum olduğunu gösterir.

2.2.9 Gestasyonel diyabeti olan hastaların postpartum takibi

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ileriki yaşamların da tip 2 DM gelişme riski gestasyonel diyabeti olmayanlar göre 7 kat artar (101). Postpartum süreçte ACOG'un tavsiyesi plazma açlık glukozu bakılması veya 75 gr 2 saatlik OGTT'yi postpartum 6 ve 12. haftalarda yapılmasıdır(102). Postpartum süreçte testi yapılma sıklığı netliğe kavuşmamıştır, ancak ADA gestasyonel diyabet tanısı alıp ve postpartum normal sonuca sahip olanlarda en azından 3 yılda bir testin tekrarlanmasını önermiştir.Şekil 2.3 de yer alan, GDM'si olan hastalarda postpartum takip şekli ADA ve ACOG tarafından kabul görmüştür (103,104).

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda kötüleşen karbonhidrat toleransını hafifletici önlemler geliştirilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete ilerlemesini önlemek ve geciktirmek için yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi önerilebilir (105,106).



Şekil 2.3. Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi (107)

2.3.1 Nöroplastisite

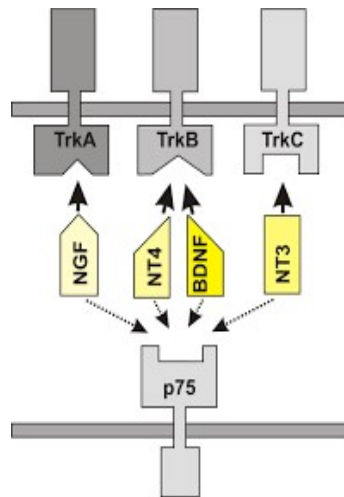
Plastisite terimi Yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir ve merkezi sinir sisteminin çevresel değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. İşlevsel nöroplastisitenin de beyindeki duyu ve motor haritaların değişimi, duyu ve ilgili yollarındaki değişim, beyin yarı kürelerinde işlevsel ve anatomik olarak benzer bölgelerin birbirlerinin görevlerini yerine getirebilmesi ya da işlevi kaybolan bölgenin yerine bir başkasının geçebilmesi şeklinde görülebileceği ileri sürülmektedir (108, 109).

Çocukluk ve ergenlik boyunca beynin anatomik yapısı ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların büyük ölçüde değişerek, karmaşıklaştığı ve geçmişte davranışsal gelişim açısından kritik olarak değerlendirilen zaman aralıklarının nöroplastisite ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir (110,111). Merkezi sinir sistemi iç ve dış

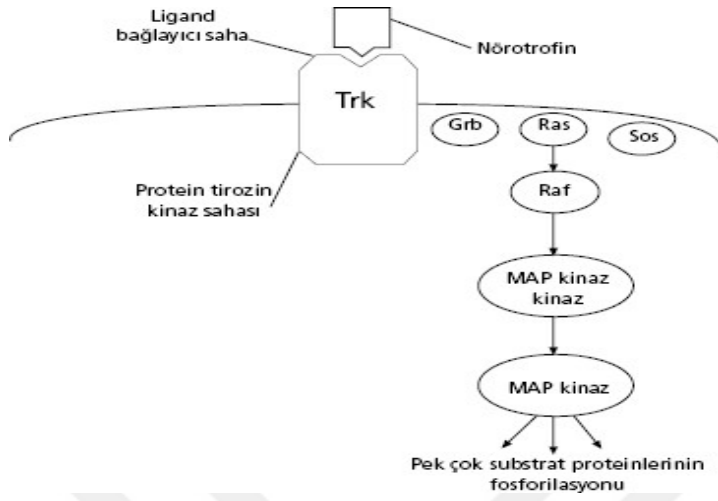
uyarılarla adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur. Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir (112).

2.3.2 Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan mediatörlerdir. Büyüme için gereken trofik desteği sağlayarak hücrelerin hayatta kalmasını artırmanın yanı sıra hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkiler de göstermektedirler. Bu işlevleri hücre zarı alıcılarına bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirdikleri düşünülmektedir (113). Sinir sisteminde bulunan bazı nörotrofik faktörler şunlardır: Sinir Büyüme Faktörü (NGF), Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), Nöron Büyüme Faktörü (NGF), Nötrofinler3-4-5 (NT-3, 4, 5), Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF), Siliyar Nörotrofik Faktör (CNTF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I-II (IGF I ve II), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (EGF). En çok üzerinde çalışma yapılan nörotrofik faktörler; BDNF ve Sinir Büyüme Faktör (NGF) ailesidir. Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. P75 Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Trk reseptörleri yaşamı ve gelişmeyi sağlar. P75 nötrofin faktör; nötrofinlerle benzeri aktiviteye sahiptir. Trk reseptörleri varlığında hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunurken, yokluğunda da hücrenin ölümüne aracı olur. (114).



ŞEKİL 2.4: NÖROTROFİNLERİN BAĞLANDIĞI RESEPTÖRLER

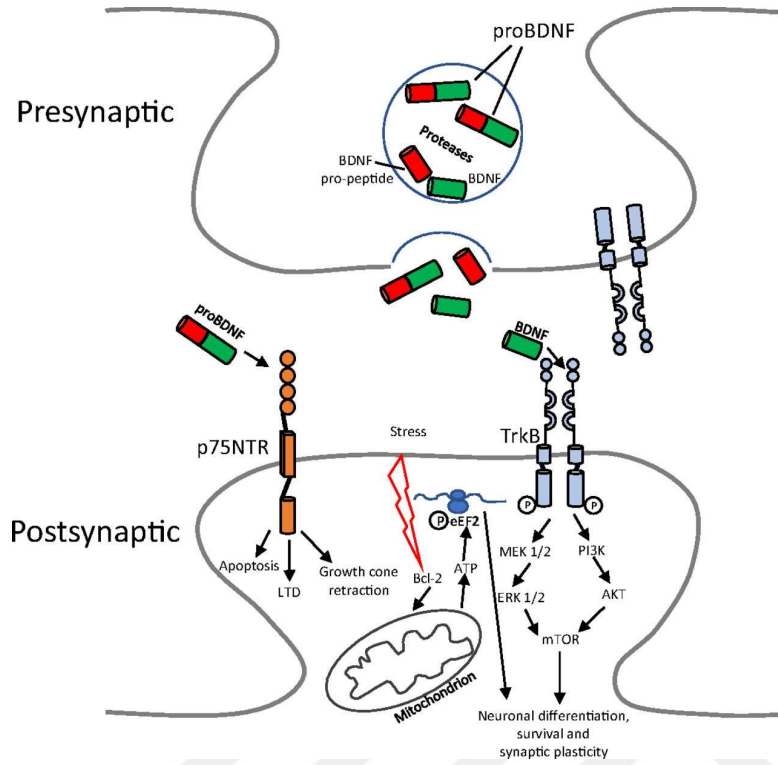


Şekil 2.5: Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması (115)

2.3.3 Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

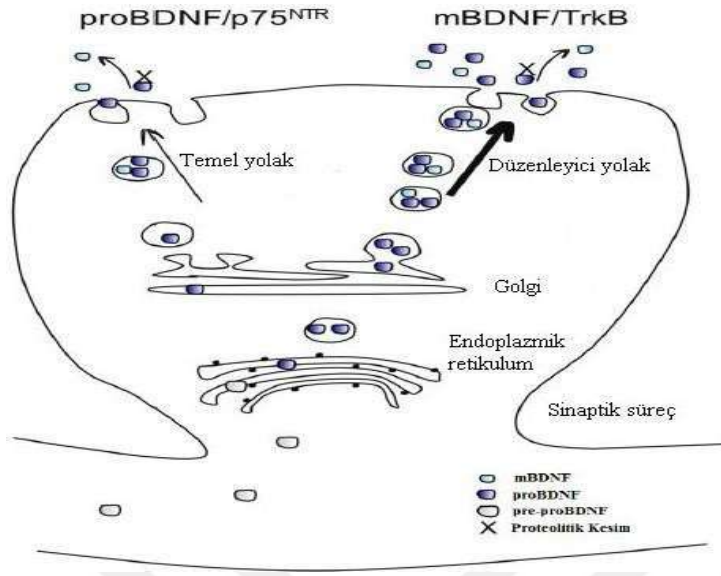
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısı ve görevlerini sağlıklı bir şekilde sürdürmelerine sağlar aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olur (116,117). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortektir (118). Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirir. Onları toksiklerin zararlı etkilerinden korur. Dendritlerin nöronal devamlılık ve plastisitesini düzenler (119). Özellikle nöronal plastisite ve davranışsal öğrenmede etkin bir nörotrofik faktördür (120).

BDNF geni 11. Kromozomun p13 bandında lokalizedir(121). BDNF geni 11p14 kromozom bölgesinde yer alan 13.5 kDa'luk dimetrik bir proteindir (122,123) Miktarını kolinerjik ve glutamaterjik sistemler kontrol eder. Serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler BDNF'yi modüle edebilir (124). BDNF beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının devamını sağlamada rol oynar (125). Bir nöronun yaşamının devam ettirmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarana alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarana almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (126). Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere taşınmasını ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınmasını uyarmaktadır. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasında da etkili olmaktadır (127).



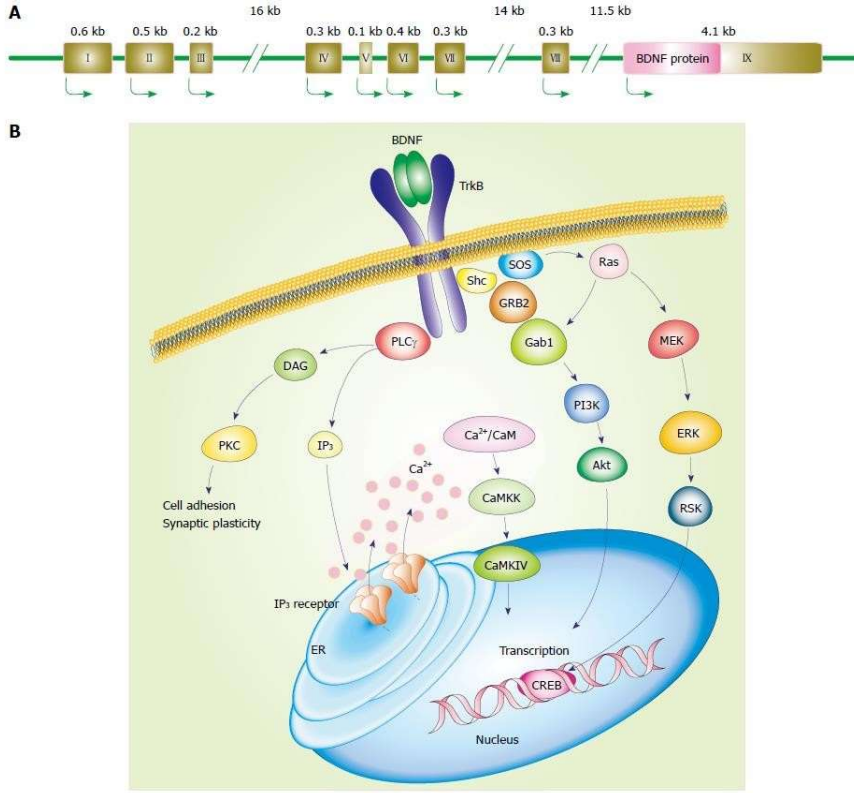
ŞEKİL2.6: Presinaptik pro BDNF salınımı ve postsinaptik BDNF etkileri

BDNF sadece nörotrofik bir faktör olarak görev yapmaz; kan lipid ve glukoz profili üzerinde etkilidir, glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülinotrofik etkileri vardır ve langerhans adacık hücrelerini korur ve ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotrofindir (128). BDNF seviyeleri; adet döngüsü, yaş, ağırlık, kolesterol ve benzeri gibi birçok duruma göre değişir ve belki depresyon şiddeti ile de değişkenlik gösterebilir (129).BDNF için belirlenmiş bir standart seviye olmasa da, bilinen; BDNF'nin ırk, yaş ve cinsiyete göre değiştiğidir (130, 131). Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salarlar (132). Bu sebeple trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak gözükmemektedir (133). BDNF öncelikle bir öncül protein olarak (preproBDNF) endoplazmik retikulumda sentezlenir ve 32 kDa'lık proBDNF oluşur. Ardından proBDNF golgi cisimciğine gelir ve hücre içi ya da hücre dışı bir takım süreçlerle BDNF oluşumu tamamlanır. Etkilerini genel olarak tirozin kinaz-B (trk-B) üzerinden göstermektedir (134). TrkB yüksek affiniteli reseptördür. Düşük affiniteli reseptörü ise p75NTR'dir. ProBDNF'nin p75NTR'ye bağlanması nöronal apoptozize neden olur (135).



Şekil 2.7:Nöronlarda BDNF sentezi, paketlenmesi ve salınımı (136)

Presinaptik alandaki mBDNF ve proBDNF sırasıyla TrkB ve p75NTR reseptörlerine bağlanır ve mBDNF-TrkB ve pro-BDNF-p75NTR kompleksleri hücre içine girer. Ardından aksonlarda dinein, dinaktin ve diğer düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru geri taşınır (137).



Şekil 2.8:BDNF gen bölgesi (A) ve Hücre içi etki mekanizması (B) (138)

BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive eder ve bunun sonucunda CREB transkripsiyonu gerçekleşir. CREB transkripsiyonu Bcl-2 sentezini arttırmaktadır. Bcl-2, sinaptik plastisite ve nöron devamlılığı için gerekli bir proteindir (139).BDNF mRNA ve protein düzeyleri hipokampus, amigdala, prefrontal serebral korteks iç ve dış tabakalarının piramidal tabakaları, hipotalamus, neokorteks, serebellum, striatum, talamus ve superior kollikulus bölgelerinde tespit edilmiştir (140).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma 01.10.2018-25.11.2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine ve Konya Meram Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Uzm. Dr. Sevcan Sarıkaya'ya başvuran , gebelik haftası 37 hafta üstü olan hastalar, sadece gestasyonel diabetes mellitus tanısı olanlar ile hiç ek hastalığı olmayan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır.Hastaların verileri prospektif olarak daha önceden hazırlanmış veri toplama formu aracılığı ile toplandı.Hastaların doğum şeklinin sezeryan ya da normal doğum olmasına bakılmaksızın doğum sonrası fetal umbilikal kord klemplendikten hemen sonra kord kanından alınan yaklaşık 5 cc'lik fetal kord kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve BDNF çalışılmak üzere derin dondurucuda -80⁰ C'de analiz gününe kadar saklandı. BDNF kiti elimize geldiğinde kitin prospekusuna itina ile uyularak, elimizdeki fetal kord serumlarının BDNF düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Veriler

bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, analizlerin yapımında SPSS paket programı ve rapor yazımında Microsoft Office Word programı kullanıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (Min-Max)kullanıldı. Kategorik verilerin özetlenmesi sayı ve yüzdelerle yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun saptanması için Kolmogorov-Simironov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki bağımsız grup arası farkın anlamlılığının saptanması için nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda karşılaştığımız değerler ; katılımcı annelerin yüzde kaçında GDM olduğu ve yüzde kaçının GDM için tedavi aldığı ve yüzde kaçının sigara içtiği, annesinde GDM tanısı olan ve ek hastalığı olmayan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar değerleri, cinsiyetleri , doğum ağırlıkları, bebeklerin cinsiyetlerine göre kilo dağılımı, 1. dk apgar değerleri ve fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri, çalışmamıza dahil edilen annelerin doğum tipine göre bebeklerdeki 1. dk apgar düzeyi , doğum ağırlığı ve fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri karşılaştırıldı.

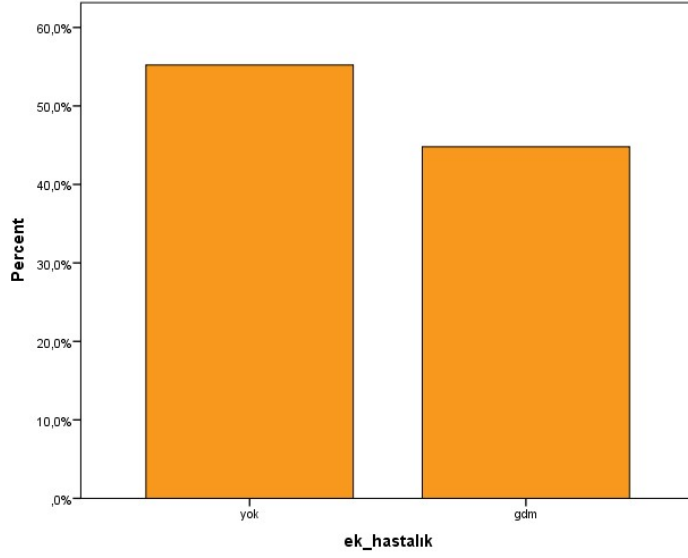
3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, analizlerin yapımında SPSS paket programı ve rapor yazımında Microsoft Office Word programı kullanıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (Min-Max)kullanıldı. Kategorik verilerin özetlenmesi sayı ve yüzdelerle yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun saptanması için Kolmogorov-Simironov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki bağımsız grup arası farkın anlamlılığının saptanması için nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR:

Gestasyonel diyabetes mellitus'un fetal umbilikal kord beyin kaynaklı nörotrofik faktör (bdfn) düzeylerine etkisi araştırdığımız çalışmamıza yaşları 16 ile 46 arasında değişen 96 gebe hasta dahil edilmiştir. Bu katılımcıların 18'inin yaş, bebek cinsiyeti, doğum şekli, 1. Dk apgar skoru, doğum ağırlığı ve doğum sayısı ulaşılmıştır.

Katılımcıların %55,2'unda (n=53) Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) yoktu, %44,8'inde (n=43) GDM vardı.



Şekil3.1: Annelerin GDM varlığına dağılımı

Tablo 3.1 : Annelerin ve Bebeklerin Bazı Niteliksel Özellikleri

		%	n
GDM Durumu	Var	44,8	43
	Yok	%55,2	53
İnsülin Kullanımı	Kullanıyor	20,8	20
	Kullanmıyor	76	79,2
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	0	0
	Kullanmıyor	100	78
Doğum Sayısı	Primipar	28,2	22
	Multipar	71,8	56
Doğum Şekli	Sezeryan	60,3	47
	Normal Doğum	39,7	31
Bebeğin Cinsiyeti	Kız	53,8	42
	Erkek	46,2	36

Kadınların hiç biri sigara kullanmamaktaydı (n=0).

Tablo:3.2: Çalışmamız kapsamındaki tüm annelerin ve bebeklerin değerlendirilmesi

	yaş	apgar_1dk	dogum_agirligi	BDNF_duzeyi
Mean	29,02	6,82	3155,75	0,78
Median	29,00	7,00	3155,00	0,75
Std. Deviation	6,48	1,23	318,10	0,31
Minimum	16,00	4,00	2410,00	0,30
Maximum	46,00	9,00	4200,00	2,22

Çalışmamıza dahil edilen kadınların yaş ortalaması 29,02±6,48; yaş ortancası 29 (16- 46) idi. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin 1. Dk apgarı ortalaması 6,82±1,23; ortancası 7 (4- 9) , bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3155,75±318,10; ortancası :3155 (2410-4200) , bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması 0,78±0,31; ortancası 0,75 (0,30- 2,22) idi.

Tablo 3.3: GDM'si olan ve kontrol grubunun genel değerlendirilmesi

	GDM 'si olan gebe	Kontrol grubu	Z değeri	P değeri
Yaş	35 (24-46) ^a	27 (16-40) ^a	-4,371	<0,001*
Apgar 1. dk	7 [#]	7 [#]	-0,69	0,485
Doğum ağırlığı	3155 [#]	3155 [#]	-0,086	0,931
BDNF Düzeyi	0,80 [#]	0,70 [#]	-0,785	0,433

*P'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları ifade etmektedir.

^aGebelerin yaş ortancası (Minimum-Maximum değerleri)

[#]Ortanca değer

[€]MANN-Witney U Testi kullanılmıştır

GDM varlığı durumuna göre Umbilikal Kord kanında BDNF düzeyleri MANN-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı (Z=-0,375, P=0,708), annelerin yaşları arasında anlamlı fark saptandı (Z=-4,371, P<0,001). GDM'li annelerin yaş ortancasının diğer annelerinkinden daha yüksek olması, farklılığa neden olmuştur.

Kontrol grubunda kadınların yaş ortalaması 26,83±5,57, yaş ortancası 27 (16-40) idi.GDM'si olan kadınların yaş ortalaması 33,68±5,87, yaş ortancası 35 (24-46) idi.Kontrol grubunun bebeklerinin 1. dakika apgarı ortancası 7 (4-9) , annesinde GDM tanısı olan bebeklerin 1. dakika apgar ortancası 7 (5- 9) idi.

Kontrol grubunun bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3143,47±293,29, ortancası 3155 (2410- 3920) idi.Annesinde GDM tanısı olan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3181,80±370,46, ortancası 3155 (2520- 4200) idi.

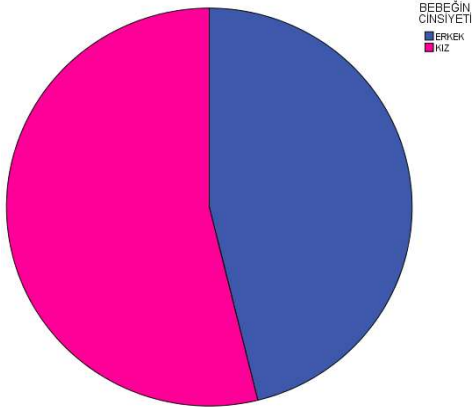
Annesinde GDM tanısı olmayan bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri ortalaması $0,78 \pm 0,37$, ortancası 0,70 (0,3- 2,22) idi. Annesinde GDM tanısı olan bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri ortalaması $0,78 \pm 0,22$, ortancası 0,80 (0,42- 1,70) idi.

Araştırmamızda insülin kullanan gebeler ile insülin kullanmayan gebelerin bebekleri arasında fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. İnsülin kullanan anneler ile herhangi bir ilaç kullanmayan annelerin bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış olup , bulgular Tablo 3.4'te sunulmuştur.

Tablo 3.4. İnsülin Kullanan ve Kullanmayan Gebelerin Bebeklerinde BDNF Düzeyleri

	İnsülin Kullanan Gebeler	İnsülin Kullanmayan Gebeler	Z	p
BDNF Düzeyi	0,84 [#]	0,69 [#]	-2,224	0,026

Ortanca değer



Şekil 3.2: Çalışmamız Dahilinde Doğan Bebeklerin Cinsiyetleri Oranı

Çalışmamız dahilinde doğan bebeklerin doğum tipine bakılmaksızın %53,8'i (n:42) kız , % 46,2 'si (n:36) erkekti.

Tablo3.5: bebeklerin cinsiyetlerine göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

	Kız bebek (n:42)	Erkek bebek	Z değeri	P değeri
Anne yaşı	29,38 ^κ	28,61 ^κ	-0,271	0,786
BDNF Düzeyleri	0,83 ^κ	0,67 ^κ	-2,160	0,031*
1.dk Apgarı	7 ^β	7 ^β	-1,805	0,071
Doğum ağırlıkları	3,179 ^κ	3,127 ^κ	-0,629	0,529

*P'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları ifade etmektedir.

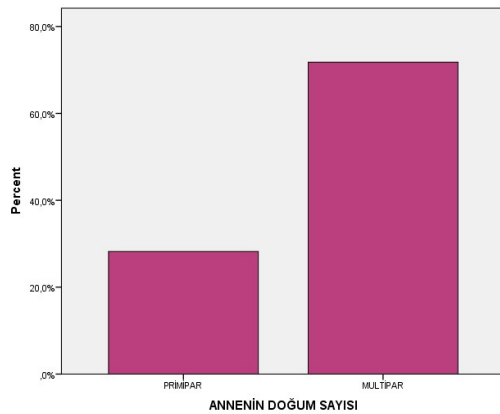
^κ Ortalama değer

^β Ortanca değer

Bebeklerin cinsiyetine göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır (Z=-2,160, P=0,031). Kız bebeklerde BDNF ortanca (0,82) değerleri erkek bebeklere kıyasla daha yüksekti.

Çalışmamızda doğan erkek bebeklerin 1. Dk apgar düzeyi ortancası 7, (5- 9), doğum ağırlığı ortalaması 3127,63±254,28, ortancası 3155 (2600-3890) idi, fetal kord kanı BDNF düzeyi ortalaması 0,67±0,26, ortancası 0,59 (0,37-1,61) idi.

Çalışmamız kapsamında doğan kız bebeklerin 1. dk apgarı ortancası 7 (4- 9), doğum ağırlıklarının ortalaması 3179,85 ±365,45, ortancası 3155 (2410- 4200) , fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması 0,83±0,36 , ortancası 0,82 (0,30- 2,22) idi.



Şekil 3.3. Annelerin doğum sayısına göre dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen anneleri %28,20 (n:22) primipar iken %71,79 (n:56) multipar idi.

TABLO 3.6: Annelerin doğum sayısına göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

	Primipar Gebe	Multipar Gebe	Z değeri	P değeri
Anne yaşı	24,13 ⁺	30,94 ⁺	-4,371	<0,001*
BDNF Düzeyleri	0,90 ⁺	0,70 ⁺	-2,354	0,019*
1.dk Apgarı	7 [#]	7 [#]	-0,255	0,799
Doğum ağırlıkları	3156,77 ⁺	3155,35 ⁺	-0.529	0,596

*P'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları ifade etmektedir.

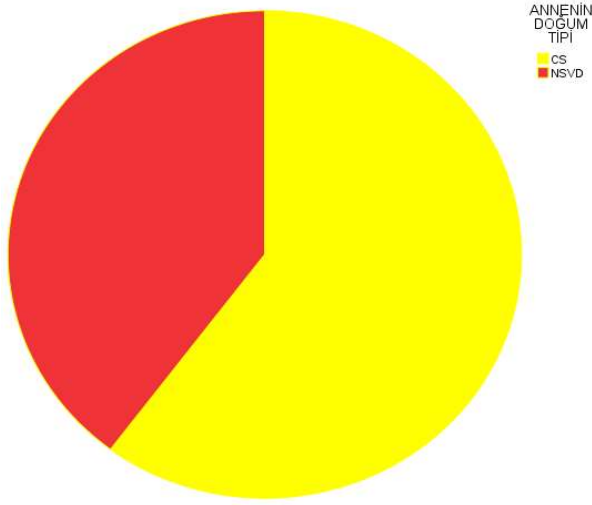
#Ortanca değer

⁺Ortalama Değer

Annenin doğum sayısının primipar ya da multipar olmasına göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır (Z=-2,354, P=0,019). Primipar olan annelerin bebeklerinde BDNF düzeyi ortancası (0,85) multipar annelerin bebeklerine kıyasla daha yüksek saptandı. Annenin doğum sayısının primipar ya da multipar olmasına ile anne yaşı düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır (Z=-4,371, P=<0,001*). Multipar olan annelerin yaş ortancalarının (30,5) primipar annelerin yaş ortancalarından fazla olduğu saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen primipar annelerin sayısı 22 olup , yaş ortalamaları 24,13±3,93, yaş ortancası 24 (17- 32), primi annelerin bebeklerinin 1. dk apgarı ortancası 7 (5- 9) , doğum ağırlıkları ortalama 3156,77±287,03, ortancası 3155 (2410- 3670) , bebeklerin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalama 0,90±0,40, ortancası 0,85 (0,48- 2,22) idi.

Çalışmamıza dahil edilen multipar anne sayısı 56 olup, annelerin yaş ortalaması 30,94±6,30, ortancası 30,50 (16- 48) , multipar annelerin bebeklerinin 1. Dk apgar değeri ortancası 7 (4- 9) , bebeklerinin doğum ağırlığının ortalaması 3155±331,98, ortancası 3155 (2500-4200) , bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması 0,70±0,27, ortancası 0,60 (0,30- 1,61) idi.



ŞEKİL3.4. Annelerin doğum tipine göre dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen anneleri %71,8 (n:56) sezeryan ile %21,2 (n:22) normal doğum ile doğum yapmıştı.

Tablo 3.7: Annelerin doğum tipine göre elde edilen değerlerin genel değerlendirilmesi

	Normal doğum (n:31)	Sezeryan (n:47)	Z değeri	P değeri
Anne yaşı	27,74 [#]	29,87 [#]	-1,314	0,189
BDNF Düzeyleri	0,72 [#]	0,78 [#]	-0,449	0,653
1.dk Apgarı	8 ^β	6 ^β	-4,984	*0,001
Doğum ağırlıkları	3,173,51 [#]	3,144,04 [#]	-0,799	0,424

*P'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları ifade etmektedir.

^βOrtanca değer

[#]Ortalama değer

Annelerin doğum tipine göre bebeklerin 1. dk apgar düzeyi arasında anlamlı fark saptanmıştır.(Z=-4,984, P=0,001) Normal doğum yapan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar ortancasının (8,0) sezeryanla doğum yapan annelerin bebeklerinin ortancasından daha yüksekti.

Çalışmamıza dahil edilen ve sezeryan ile doğum yapan annelerin sayısı 47 olup annelerin yaş ortalaması 29,87±6,18, ortancası 29 (20- 46) idi.Çalışmamıza dahil edilen ve sezeryan ile doğum yapan annelerin

bebeklerinin 1. dk apgar düzeyi ortancası 6 (4- 8) idi.Çalışmamıza dahil edilen ve sezeryan ile doğum yapan annelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ortalaması $3144,04 \pm 367,88$, ortancası 3100 (2410- 4200) idi, bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması $0,78 \pm 0,35$, ortancası 0,73 (0,30- 2,22) idi.

Çalışmamıza dahil edilen ve normal doğum yapan annelerin sayısı 31 olup, annelerin yaş ortalaması $27,74 \pm 6,82$, ortancası 27 (16- 40) idi.

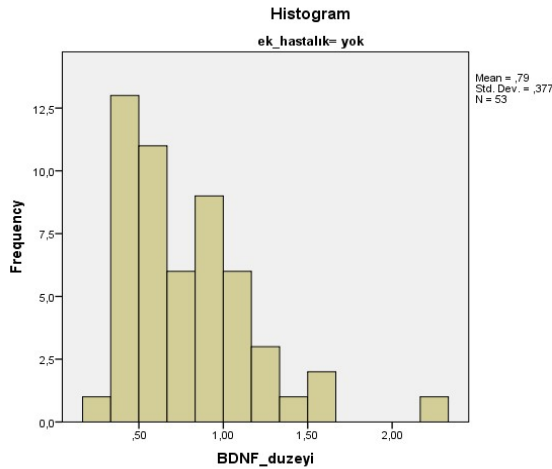
Çalışmamıza dahil edilen ve normal doğum yapan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar düzeyi ortancası 8 (5- 9), bebeklerinin doğum ağırlığı ortalama $3173,51 \pm 227,29$, ortancası 3155 (2600- 3920) , bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi ortalaması $0,72 \pm 0,27$, ortancası 0,66 (0,42- 1,61) idi.

Çalışma kapsamına alınan kadınların %20,8'si (n=20) subkutan insülin kullanmaktaydı.

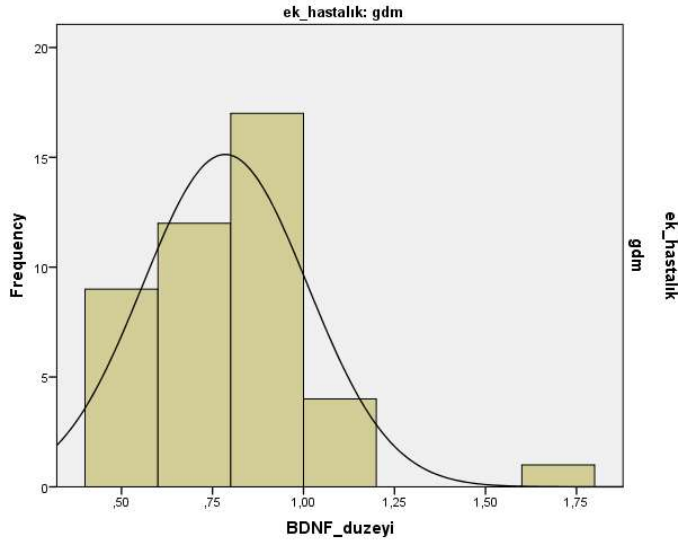
Tablo3.8: Annelerin ve Bebeklerin Bazı Niceliksel Özellikleri

	Anne Yaşı	APGAR	Doğum Ağırlığı	BDNF
Ortalama	29,02	6,82	3155,75	0,78
Standart Sapma	6,48	1,23	318,10	0,31
Ortanca	29	7	3155,00	0,75
Minimum	16	4	2410,00	0,30
Maksimum	46	9	4200,00	2,22

GDM'si olan (n=43) ve olmayan grupta (n=53) Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri aracılığıyla normallik değerlendirildiğinde her iki grubun da BDNF değerlerinin normal dağılmadığı bulundu.



ŞEKİL 3.5: Ek Hastalığı Olmayan Annelerin Bebeklerinin BDNF Düzeyi Histogramı



Şekil3.6: GDM'si Olan Annelerin Bebeklerinin BDNF Düzeyi Histogramı

5. Tartışma :

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biridir (21). Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık %1-14 arasında değişmektedir (42). GDM prevalansında geçtiğimiz iki dekatta artış görülmektedir. Prevalanstaki artışın en önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaşta artış olarak gösterilmektedir (45). Ülkemizde ise GDM sıklığı %4-8 arasındadır (46,47).

GDM hem maternal hem de fetal komplikasyonları nedeniyle tanısının zamanında konulması, hastalara gerekli önerileride bulunulması ve lüzum halinde medikal tedavinin başlanması tedavinin geçikmemesi gereken bir durumdur, zira sıkı kan şekeri kontrolü ve kan şekeri regülasyonu ile çoğu komplikasyonunun önlenmesi nedeniyle tanısının atlanmaması ve tedavisinin geçikmemesi gerekmektedir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dentrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısı ve görevlerini sağlıklı bir şekilde sürdürmelerine sağlar aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olur (116,117). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (118). Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini güçlendirir. Onları toksiklerin zararlı etkilerinden korur. Dendritlerin nöronal devamlılık ve plastisitesini düzenler (119). Özellikle nöronal plastisite ve davranışsal öğrenmede etkin bir nörotrofik faktördür (120).

Çalışmamızın amacı Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un fetal umbilikal kord beyin kaynaklı

nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerine etkisini araştırmak ve GDM 'nin fetal umbilikal kord BDNF düzeylerini üzerine etkisini görebilmektir. Çalışmamız sonucunda GDM varlığı durumuna göre umbilikal Kord kanında BDNF düzeyleri MANN-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı. (Z=-0,375, P=0,708) .Fakat GDM tanısı konulan ve kan şekeri regülasyonu insülin ile yapılan gebelerin bebeklerinin insülin kullanmayan diğer GDM tanısı olan ve kontrol gurubu bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi karşılaştırılması sonucu anlamlı fark saptandı (Z=-2,224,P=0,026).Bu sonucu elde etmemizin en büyük sebebi GDM'nin hekimler tarafından sıkı bi şekilde taranması ve takibinin güzel yapıldığı, glukoz değerinin self monitorizasyonu, sıkı kan şekeri takibi ve gerekli müdahale ile kan şekerlerinin normal seviyelerde tutulduğu kanısındayız. Fakat kan şekeri regülasyonu için medikal tedavi (insülin) ihtiyacı duyan hastalarda, hipergliseminin verdiği doku hasarı nedeniyle insülin kullanan anne bebeklerindeki fetal umbilikal kord BDNF düzeyinde anlamlı fark izlenmiştir.

2016 yılında Hüsnu Alptekin ve arkadaşlarının yaptığı ve Dicle tıp dergisinde yayınlanan Maternal Hipotiroidinin Fetal Umbilikal Kord Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeylerine Etkisi adlı 67 gebe üzerinde yapılan araştırmasında maternal hipotiroidili annelerin bebeklerinde fetal kord BDNF düzeylerinde belirgin olarak düşüş olduğunu göstermektedir. Gebelik süresince hem maternal hem de fetal tiroid hormonları nöral proliferasyon ve migrasyon, aksonal büyüme, dentritik arborizasyon ve sinaptogenez için çok önemlidir (141) ve hipotroidi kronik bir hastalık olduğu için fetal umbilikal kord Bdnf düzeyleri düşük bulunmuştur. Bizim alışmamızda da kan şekeri regülasyonu insülin ile sağlanan GDM tanılı annelerin bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF üzerinde etkisinin hipotroidi gibi negatif yönde olduğu saptandı.

2016 senesinde Hüsnu Alptekin ve Hatice Işık ve arkadaşlarının yaptığı ve European Journal of Health Sciences adlı dergide yayınlanan 67 gebe üzerinde yapılan bir başka çalışmada sigara içen annelerden doğan bebekler ile sağlıklı kontrol grubu fetal kord kanı BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında sigara grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ve fetal kord serumunda BDNF konsantrasyonu, antenatal dönemde sigaraya maruz kalmanın nörolojik gelişim sürecine etkisinde bir belirteç olduğu ortaya konmuştur. Annenin sigara içmesi birçok farklı mekanizmalarla fetal kompartmanda kronik hipoksi oluşturur. Artan oksidatif stresin BDNF salınımını azalttığı bilinmektedir (142,143).O nedenle sigara içen gebelerde fetak kord kanında BDNF düzeylerinin daha düşük saptanması hipoksinin ve oksidatif stresin sonucu olabilir. Ayrıca sigara ile ilişkili diğer birçok karbonmonoksit, kadmiyum gibi toksik madde nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilir.GDM 'nin bu şekilde toksik etkileri olmadığı için ve tanısının zamanında yapılp kan şekerleri hızla regüle edildiği için bu şekilde etkileinin olduğunu düşünmemekteyiz. Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerin hiçbiri sigara kullanmamakta olup sigaranın bu etkisi bilindiği için sigara içen anneler özellikle çalışmamıza dahil edilmemiştir.

GDM varlığı durumuna göre annelerin yaşları arasında anlamlı fark saptandı (Z=-4,371, P<0,001). GDM'li annelerin yaş ortancasının diğer annelerinkinden daha yüksek olması, farklılığa neden olmuştur. Yaş arttıça GDM riski arttıça bu sonuun çıkması tarafımızca beklenmekteydi . Daha önceki yapılan çalışmalarda da saptandığı gibi çalışmamızda bebeklerin cinsiyetine göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır (Z=-2,160, P=0,031). Kız bebeklerde BDNF ortanca (0,82) değerleri erkek bebeklere kıyasla daha

yüksekti.

Annenin doğum sayısının primipar ya da multipar olmasına göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-2,354$, $P=0,019$). Primipar olan annelerin bebeklerinde BDNF düzeyi ortancası (0,85) multipar annelerin bebeklerine kıyasla daha yüksek saptandı. Bunun sebebi kanımızca primi olan annelerin yaş ortalamalarının daha düşük olduğu ve genç yaşta olan kişilerde BDNF'nin daha yüksek olduğunu tespit ettik bu durum için ileride daha kapsamlı bir çalışma yapılması durumunda bu durum aydınlığa kavuşacaktır.

Annenin doğum sayısının primipar ya da multipar olmasına ile anne yaşı düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-4,371$, $P=<0,001^*$). Multipar olan annelerin yaş ortancalarının (30,5) primipar annelerin yaş ortancalarından fazla olduğu saptandı. Tabiki yaş arttıkça annelerin parite sayıları da artmaktadır.

Annelerin doğum tipine göre bebeklerin 1. dk apgar düzeyi arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($Z=-4,984$, $P=0,001$) Normal doğum yapan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar ortancasının (8,0) sezeryanla doğum yapan annelerin bebeklerinin ortancasından daha yüksekti. Bebeklerin 1. dk Apgar skorları sıfır ile dokuz arasında değişmekte olup vajinal doğum yapan olguların bebeklerinin 1. dk Apgar skoru ortancası, sezaryen ile doğum yapan olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek tespit edildi. Sezaryen esnasında genel ya da rejyonel anestezi sırasında uterin insizyon ile doğum arasındaki sürenin artması ve ayrıca genel anestezi sırasında inhalasyon ajanlarına maruz kalınması yenidoğanda düşük Apgar skoruna neden olmaktadır (145). Duran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vajinal yolla doğan bebeklerin %2,38'nde, sezaryen ile doğan bebeklerin %19,44'ünde Apgar skoru <7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada normal vajinal doğumda Apgar skoru ortalaması 8,76 iken sezeryanla doğanlarda 7,73 olarak tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda da tespit edildiği gibi bizim çalışmamızda da doğan bebeklerin cinsiyetine göre fetal umbilikal kord kanı BDNF düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-2,160$, $P=0,031$). Kız bebeklerin fetal kord BDNF düzeyi bizim çalışmamızda da yüksek saptanmıştır.

2017 senesinde yayınlanan Luiza Oliveira Perucci ve arkadaşlarının 58 gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada preeklempik gebeler ile normotansif gebelerin kanlarından bakılan serum BDNF düzeylerinin yapılan karşılaştırılmasında; preeklempik gebelerin ölçülen serum BDNF düzeyinin normotansif gebelere göre daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Preeklempsi plasental yetmezliğe fetal IUGR'a sebep olduğu ve fetüs hipoksik kaldığı için fetal kord BDNF düzeylerinin düşüklüğü tespit edilmiştir. GDM' de bu şekilde bir plasental yetmezlik ve hipoksi mevcut değildir ve GDM 'nin kontrolü hasta desteğinin sağlanması ile preeklempsinin kontrolüne göre daha kolaydır ve GDM de tedaviye daha güzel yanıt alındığı için GDM' nin BDNF düzeylerini preeklempsi kadar düşük seviyelere düşürmesini beklememekteyiz.

2017 senesinde yayınlanan, Alan Leviton, Elizabeth N. Allred ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 28 hafta altı doğumlardan alınan kanda fetal kan BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiş ve sistemik inflamasyon varlığında Bdnf düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 28 altı prematür doğumlarda henüz fetal matürite sağlanmadığı için miad bir bebeğe göre prematür bir bebekte BDNF düşüklüğü beklenen bir sonuçtur. Sistemik inflamasyonun BDNF üzerindeki bu negatif

yöndeki etkisi dikkate alınarak yapılan çalışmamızda sistemik enfeksiyonu (İYE, EMR, ÜSYE gibi) olan hastalar çalışmamız kapsamına alınmamıştır.

Çalışmamızda karşılaştığımız değerler ; katılımcı annelerin yüzde kaçında GDM olduğu ve yüzde kaçının GDM için tedavi aldığı ve yüzde kaçının sigara içtiği, annesinde GDM tanısı olan ve ek hastalığı olmayan annelerin bebeklerinin 1. dk apgar değerleri, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, bebeklerin cinsiyetlerine göre kilo dağılımı, 1. dk apgar değerleri ve fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri, çalışmamıza dahil edilen annelerin doğum tipine göre bebeklerdeki 1. dk apgar düzeyi, doğum ağırlığı ve fetal umbilikal kord BDNF düzeyleri karşılaştırıldı.

GDM varlığı durumuna göre Umbilikal Kord kanında BDNF düzeyleri MANN-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı ($Z=-0,375$, $P=0,708$).

GDM varlığı durumuna göre annelerin yaşları arasında anlamlı fark saptandı ($Z=-4,371$, $P<0,001$). GDM'li annelerin yaş ortancasının diğer annelerinkinden daha yüksek olması, farklılığa neden olmuştur. Anne yaşı arttıkça GDM riski arttığı için bu sonuç tarafımızca beklenen bir sonuçtu.

6.SONUÇ:

Çalışmamızdaki asıl amaç Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un fetal umbilikal kord beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerine etkisini araştırmaktı ve araştırmamız sonucunda GDM 'nin fetal umbilikal kord BDNF düzeyini negatif yönde etkileyeceğini bulmayı düşünerek bu çalışmaya başlamıştık fakat çalışmamız sonucunda GDM varlığı durumuna göre Fetal Umbilikal Kord kanında BDNF düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmadı ($Z=-0,375$, $P=0,708$).Ancak ; yaptığımız çalışma sonucunda kan şekeri diyet ve egzersiz ile regüle olan annelerin bebekleri ile ek hastalığı olmayan annelerin bebekleri arasında fetal umbilikal kord BDNF düzeyi arasında anlamlı fark saptanmaz iken, kan şekeri regülasyonu için insülin kullanan annelerin bebeklerinin fetal umbilikal kord BDNF düzeyi arasında anlamlı fark izlendi.($Z=-2,224$, $P=0,026$).

GDM ile fetal umbilikal kord BDNF düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılmasında; daha fazla hasta sayısını içeren, daha fazla oranda hastanın medikal tedavi aldığı ve kan şekeri regülasyonu tam sağlanmayan hastaları içeren gebe grubu ile ek hastalığı olmayan kontrol grubunun olacağı çalışmaların daha çok ışık tutacağı kanaatine vardık.

7.KAYNAKLAR

- 1.Çiçek N, A.C., Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Diyabetes mellitus ve gebelik, ed. Güneş Kitabevi. 2004; 297-312
2. Gestayonel diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gyne-col 2018;131:e49-64).
- 3) Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician 2003;68:1769–1772
- 4) İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.1. baskı. (eds. S. GURALP) Güneş Kitabevi 2006;S:435-450.
5. Tamer G, Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. Endokrinoloji Diyabet Yıllığı (eds. Satman İ, Boztepe H, Alagöl F.) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007, s:159- 17128:579.
- 6.Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL et all. Increasing prevalance of gestational diabetes melitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Sceering Program. Diabetes Care 2005;
7. Lee FS., Chao MV., 2008. Neurotrophic factors. Neural Sciences, 1, 96-102.
8. Honea RA., Cruchaga C., Perea RD., Saykin AJ., Burns JM., Weinberger DR., Goate AM. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer’s Disease neurodegeneration. PLoS One. 2013;Sep 26: e76001.
9. Russo-Neustadt, AA., Chen, MJ., (2005), “Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity”, Curr Pharm Des, 11:1495-1510
- 10.TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017
- 11.Sodeman W.A., Sodeman’s Pathologic Physiology mechanisms of disease.Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara (1992).
12. Koloğlu S., Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Koloğlu S. Diabetes Mellitus, p: 367-386. Ankara, (1996).
13. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihcesi. Aktuel Tıp Dergisi 7: 497- 499, (1996).

14. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus .Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000).
15. Bağrıaçık N., Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı .Novo Nordisk diabet servisi yayınları. İstanbul (1997).
16. TURDEP-II. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II, 2010.
17. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 4th ed. 2009,
18. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003
19. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,20.
20. Akpunar D. Diyabet Eğitiminin Hastaların Sağlık Ğnancına, Bilgi Düzeyine ve Diyabet Yönetimine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012
21. gestasyonel diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gyne-col 2018;131:e49-64).
22. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1996;12 (4):275-85.
23. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
25. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
26. Alan h. Decherney, lauren nathan, neri laufer, ashley s. Roman current diagnosis and treatment serisi 2014;31, 509-518.
27. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. The Endocrine Secrets. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers 2004:1-61.

28. Catalano P. Longitudinal Changes in Insulin Release And Insulin Resistance In Obese Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667.
29. Lain KY., Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology* 2007; 50(4):938-948.
30. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds.) *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies 2003:326-337.
31. Bagriacik N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:63-69
32. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds.) *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies 2003:326-337.
33. Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. *Diyabet Bilimi Dergisi* (eds. H. Hatemi, T. Yılmaz, A. Oğuz) Cilt 6. Sayı 6. Kasım 2008, s:208-18.
34. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal- Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004;1023-1061.
35. Schwartz R, Teramo KA. Effects of Diabetic Pregnancy On The Fetus And Newborn. *Semin Perinatol* 2000;24:120-135.
36. Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition, McGraw-Hill Companies, 2008;2275-2304.
37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
38. Catalano P, Huston, L, Amini, S.B., and Kalhan, S.C. Longitudinal Changes in Glucose Metabolism During Pregnancy in Obese Women With Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180:903-916.
38. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal- Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004;1023-1061.
40. Catalano P.M, Buchanan T.A. Metabolic Changes During Normal and Diabetic Pregnancies. In: Reece A, Coustan D.R, Gabbe S.G (eds). *Diabetes in Women Adolescence, Pregnancy and Menopause* Third Edition. Lipincott Williams & Wilkins 2004;pp:129-145
41. Bagriacik N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:63-69
42. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-1772.

43. Metzger E, Cho N.H, Brickman W. The Rising Tide of Diabetes Mellitus: İmplications for Women of all Ages. In: Reece A, Coustan D.R, Gabbe S.G (eds). Diabetes in Women Adolescence, Pregnancy and Menopause Third Edition. Lipincott Williams & Wilkins 2004; pp:9-26.
44. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.
45. Abelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL et all. İncresing prevalance of gestational diabetes melitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Sceering Program. *Diabetes Care* 2005;
46. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*.1. baskı. (eds. S. GURALP) Güneş Kitabevi 2006;S:435-450.
47. Tamer G, Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. *Endokrinoloji Diyabet Yıllığı* (eds. Satman İ, Boztepe H, Alagöl F.) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007, s:159- 17128:579.
48. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882; 24: 256–85.
49. Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. *Br Med J* 1952; 3: 690–6.
50. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 9: 664-9.
51. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278–85
52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 118:751–3.
53. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1):s11– 66
54. WHO About diabetes (Accessed January 2013).
http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html
55. WHO About diabetes (Accessed January 2013).
http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html
56. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2005-9.
57. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Drosch K, Drosch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 68: 362–5.
58. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in

pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; *Diabetes Care* 2010; 33: 676- 82.

59. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; *Diabetes Care* 2010; 33: 676- 82.

60. Donovan L, Hartingling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational Diabetes: a systematic review for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159: 115-22.

61. Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S11-S63.

62. Pettitt JD, Bennett PH, Knowler WC. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985; 34: 119–22.

63. Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 1982; 5: 24-37.

64. Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill Companies 2001; 21: 567-618.

65. Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies 2008; 17: 2275-304.

66. Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.

67. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-1158.

68. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 79-84.

69. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-930

70. Rey E, Monier D, Lemonnier M. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcome. *Clin Inves Med* 1996; 19: 406-415.

71. Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.

72. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-1158.

73. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 714-717.

74. Maassen JA, Biberoğlu S, t'Hart LM, Bakker E, Knijff P. A case of a de novo A3243G mutation in mitochondrial DNA in a patient with diabetes and deafness. *Arc Physiol Biochem* 2002; 110: 186-188.
75. Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. *Clin Res Rev* 2008; 2: 227-234
76. Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.
77. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): 251–60.
78. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with tic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1492–500.
79. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 1237-1241.
80. Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-111.
81. Özşener S. Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri. 3.Baskı, Ankara: Medikal Network 1994: 249-252.
82. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety, *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011; 25: 51– 63
83. Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
84. Rizza T. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916.
85. Jovanovic L, Druzin M, Peterson J. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin–dependent diabetic women as compared with normal control subject. *Am J Med* 1981; 71: 921-928.
86. Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestationals diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 41
87. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138.
88. Langer O, Anyegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 669-675.
89. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 91-98.

90. Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother, *Curr Diabetes Rep* 2012; 12: 4– 15.
91. Landon MB, Spong CY, Thom EA multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–48.
92. Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013; 59.9: 310-1321.
93. Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013; 59.9: 310-1321.
94. Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013; 59.9: 310-1321.
95. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Mellitus Care* 2004; 27: 88-90.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin: Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
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. 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: 611-5.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Fetal macrosomia. *ACOG Practice Bulletin No: 22*, Washington DC 2000
100. Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery, *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1296–300.
101. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes :a systematic review and meta analysis. *Lancet* 2009; 73: 1773.
102. Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion No: 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 113-1419.
103. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2009; 32: 13.
104. Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion No: 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 113-1419.
105. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N England J Med* 2002; 346: 393.
106. Rather RE, Cristophi CA, Metzger BE. Prevention of Diabetes in women with a history of gestational Diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774.
107. ACOG Committee opinion no 435, Haziran 2009'dan modifiye

108. Doidge, N. (2007), "The Brain That Changes Itself", Penguin Boks, London.
109. Grafman, J. (2000), "Conceptualizing Functional Neuroplasticity", *Journal of Communication Disorders*, 33 (4): 345-346.
110. Casey, BJ., Giedd, JN., Thomas, KM., (2000), "Structural and Functional Brain Development and Its Relation to Cognitive Development", *Biol Psychol*, 54: 241-257.
111. Knudsen, El., (2004), "Sensitive Periods in The Development of The Brain and Behavior", *J Cogn Neurosci*, 16: 1412-1425.
112. Kotan, Z., Sarandöl, E., Kırhan, E., Özkaya, G., Kırılı, S., (2012), "Serum BrainDerived Neurotrophic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor and Leptin Levels in Patients with a Diagnosis of Severe Major Depressive Disorder with Melancholic Features", *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2:65-74
113. Gürpınar, D., Erol, A., Mete, L., (2007), "Depresyon ve Nöroplastisite", *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17: 100 – 10
114. Gould, TD., Gow, ER., O'Donnel, KC., ve ark., (2007), "Targeting Signal Transduction Pathways in The Treatment of Mood Disorders: Recent Insight Into The Relevance of The WNT Pathway", *CNS Neurol Disor Drug Targets*, 6: 193-204.
115. Doksat M.K.: Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13: 97- 108, 2003.
116. Lee FS., Chao MV., 2008. Neurotrophic factors. *Neural Sciences*, 1, 96-102.
117. Honea RA., Cruchaga C., Perea RD., Saykin AJ., Burns JM., Weinberger DR., Goate AM. Characterizing the role of brain derived neurotrophic factor genetic variation in Alzheimer's Disease neurodegeneration. *PLoS One*. 2013;Sep 26: e76001.
118. Hofer, M., Pagliusu, SR., Hohn, A., Leibrock, J., Barok, YA., (1990), "Regional Distrubition of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA in The Adulth Mause Brain", *EMBO J* 9(8): 2459-2464.
119. Horch HW, KatzLC. BDNF release from single cells elicits local dentritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci*. 2002;5:1177-84.
120. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:29-34.
121. Işık, E. (2012). *Biyolojik Psikiyatri*. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul.
122. Hanh DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia penumoniae infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA*. 1991;266:225-230

123. Wetmore C., Cao Y., Pettersson RF., Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualised with antipeptide antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88: 98439847
124. Işık, E. (2012). *Biyolojik Psikiyatri*. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul.
125. Russo-Neustadt, AA., Chen, MJ., (2005), ‘‘Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity’’, *Curr Pharm Des*, 11:1495-1510
126. Yuan, J., Yankner, BA., (2000), ‘‘Apoptosis in The Nervous System’’, *Nature* 407 (6805): 802-809.
127. Schmidt, HD., Duman, RS., (2007), ‘‘The Role of Neurotrophic Factors in Adult Hippocampal Neurogenesis, Antidepressant Treatments and Animal Models of Depressive-like Behavior’’, *Behavioural Pharmacology*, 18: 391 – 418
128. Chaldakov, GN., Tonchev, AB., Manni, L., Krabbe, KS., Nielsen, AR., KroghMadsen R., (2007), ‘‘Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Type 2 Diabetes’’, *Diabetologia*, 50:431-438.
129. Trajkovska, V., Marcussen, AB., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., Knudsen, GM., (2007), ‘‘Measurements of Brain Derived Neurotrophic Factor, Methodological Aspects and Demographical Data’’, *Brain Res Bull*, 73(1– 3):143–9.
130. Lommatzsh, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff- Werner, P., Virchow, JC., (2005b), ‘‘The Impact of Age, Weith and Gender on BDNF Levels in Human Platelets and Plasma’’, *Neurobio. Aging* 26(1): 115- 123.
131. Mitoma, M., Yoshimura, R., Sugita, A., et al., (2008), ‘‘Stress at Work Alters Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Plasma 3methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) Levels in Healthy Volunteers: BDNF and MHPG as Possible Biological Markers of Mental Stress?’’, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:679-685.
132. Lommatzsh, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff- Werner, P., Virchow, JC., (2005b), ‘‘The Impact of Age, Weith and Gender on BDNF Levels in Human Platelets and Plasma’’, *Neurobio. Aging* 26(1): 115- 123.
133. Fujimura, H., Altar, CA., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun B., Tandon NN., (2002), ‘‘Brain Derived Neurotrophic Factor is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation’’, *Thromb, Haemost*, 87(4): 728- 734.
134. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders:an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:341-57.
135. Deinhardt K., Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014;76:603-609.

136. Cunha C., Brambilla R., Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2010;3: 1-14.
137. Woo NH., Lu B. BDNF in synaptic plasticity and memory. National institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 2009: 135-143.
138. Numakawa T, Yokomaku D, Richard M, Hori H, Adachi N, Kunugi H. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol. Chem.* 2010 Mayıs 26;1(5):133-143
139. neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressivelike behavior. *Behav Pharmacol.* 2007;18:391-418.
140. Wetmore C., Cao Y., Pettersson RF., Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualised with anti peptide antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88: 9843-9847.
141. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784-794.
142. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30:243-5.
143. Aksoy AN, Gözükar İ, Kucur SK, Batmaz G, Laloğlu E, Bulut E. Spontan vajinal doğum yapan hastalarda maternal serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve malondialdehit düzeylerindeki değişimlerin araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2015;46:6-12.
144. . Backe SK, Lyons G. Oxygen and elective caesarean section. *Br J Anaesth*, 2002; 88: 4-5



