



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**GLİKE ALBÜMİN İLE GESTASYONEL DİYABET ARASINDAKİ
ERKEN DÖNEM İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

ESRA GÜLER AKSOY

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET RAMAZAN ŞEKEROĞLU

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**GLİKE ALBÜMİN İLE GESTASYONEL DİYABET ARASINDAKİ
ERKEN DÖNEM İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

ESRA GÜLER AKSOY
UZMANLIK TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET RAMAZAN ŞEKEROĞLU

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Esra Güler AKSOY

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Glike Albümin İle Gestasyonel Diyabet Arasındaki Erken
Dönem İlişkinin Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekan

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu alışma T.C. Sakarya niversitesi girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan 17/ 05/ 2024 tarih ve 147 sayılı onay olarak hazırlanmıştır.

*Bu alışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2024-26-61-108 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

28/05/2025

Esra Güler AKSOY

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda anlayışlı bir tutum gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez hocam Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Erdem ÇOKLUK'a,

Klinik laboratuvarı bana yol gösteren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. F. Behice CİNEMRE'ye,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri her konuda tüm samimiyeti ile yanımda olan ve desteğini kalpten hissettiğim, önce arkadaşım, dostum sonra çok kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatıma Betül NOGAY'a,

Laboratuvarı birlikte mesai yaptığım asistan arkadaşlarım, uzmanlarımız ve SEAH Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, her konuda yanımda olup beni destekleyen, varlıkları benim için en güzel hediye olan kıymetli annem Fazilet AKSOY'a, kıymetli babam İlyas AKSOY'a, biricik kardeşlerim Betül AKSOY KALAYCI ve Dr. Furkan AKSOY'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Esra Güler AKSOY

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
RESİM LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Prevalansı	5
2.1.3. Diyabet semptomları	5
2.1.4. Diyabet riskinin arttığı kategoriler (prediyabet).....	5
2.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması	6
2.2.1. Tip 1 diabetes mellitus.....	6
2.2.2. Tip 1 diabetes mellitus tanı kriterleri.....	6
2.2.3. Tip 2 diabetes mellitus.....	7
2.2.4. Tip 2 DM tanı kriterleri	7
2.2.5. Diğer spesifik diyabet tipleri	8
2.2.6. Beta hücrelerinin genetik defektleri	8
2.2.7. İnsülin etkisindeki genetik defektler	8
2.2.8. Ekzokrin pankreas hastalıkları	8
2.2.9. Endokrinopatiler	9
2.2.10. İlaç-kimyasal madde ilişkili diyabet.....	9
2.2.11. Enfeksiyonlar	9
2.2.12. İmmun aracılı nadir nedenler.....	9
2.2.13. Gestasyonel diyabetes mellitus.....	9

2.3. GDM Tanımı	9
2.3.1. Etiyolojisi	10
2.3.2. Epidemiyoloji	11
2.3.3. Gestasyonel diyabet tarama ve teşhis kriterleri	13
2.3.4. Tek aşamalı tarama ve teşhis stratejisi.....	13
2.3.5. İki aşamalı tarama ve teşhis stratejisi	13
2.3.6. GDM gelişiminde etkili risk faktörleri	13
2.4. Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler	14
2.4.1. Lipid metabolizması	14
2.4.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması.....	14
2.5. GDM Patofizyoloji.....	15
2.5.1. Beta hücre disfonksiyonu	15
2.5.2. Kronik insülin direnci.....	16
2.5.3. Nörohormonal ağlar.....	17
2.5.4. Oksidatif stres	18
2.5.5. Plasenta.....	18
2.6. GDM Tarama.....	19
2.7. GDM Komplikasyonları.....	20
2.8. GDM Tarama ve Takip Parametreleri	21
2.9. HbA1c	21
2.9.1. Tanım	21
2.9.2. Glikozillenmiş Hb'nin kullanım ve standardizasyonu	22
2.9.3. HbA1c'nin tanı amaçlı kullanımı	23
2.9.4. HbA1c'nin takip amaçlı kullanımı	23
2.9.5. HbA1c'nin sınırlandırılması	24
2.10. 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG).....	24
2.11. Fruktozamin ve Glike Albumin	25
2.11.1. Tanım	25
2.11.2. Glikozile albüminin oluşumu	27
2.11.3. GA'nın laboratuvar ölçümü	28
2.11.4. GA kullanımının sınırlamaları	30
2.11.5. Hamilelikte GA kullanımı	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri	34
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri	35
3.2.1. Dahil edilme kriterleri	35
3.2.2. Dışlanma kriterleri	36
3.3. GDM Vaka Tanımı	37
3.4. Kullanılan Malzeme ve Gereçler	37
3.5. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
4.1. GDM'li Hastaların Tanımlanması	40
4.2. Biyokimyasal Analizler	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	63
6. KAYNAKLAR	73
7. EKLER	85
7.1. EK-1: Etik kurul kararı	85
ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

1,5-AG	: 1,5-anhidroglüsitöl
2hG	: İki saatlik plazma glikozu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGE	: Yüksek ileri glikasyon son ürünü
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUC	: Eğri altındaki alan
BCG	: Bromkrezol yeşili
BCP	: Bromkrezol moru
CGM	: Sürekli glukoz izleme
CI	: Güven aralığı
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
FPG	: Açlık plazma glukozu
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GA	: Glike albümin
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT4	: Glikoz taşıyıcı kanal 4
GSP	: Glikozile serum proteinleri
HAPO	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

HTC	: Hemotokrit
IA-2 β	: Anti Fgrin Antikoru
IA-2	: Anti Tirozin Fosfataz Antikoru
IADPSG	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IgA	: İmmunglobulin A
IGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
IR	: İnsülin direnci
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat-1
IVF	: İn vitro fertilizasyon
JSDP	: Japon Diyabet ve Gebelik Derneği
KOPS	: Kyushu ve Okinawa Nüfus Çalışması
LBYS	: Laboratuvar bilgi yönetim sistemi
LGA	: Yüksek doğum ağırlığı
LR	: Olabilirlik oranı
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
NAFLD	: Alkolsüz yağlı karaciğer
NDT	: Nitroblue tetrazolyum
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
p	: Anlamlılık düzeyleri
PG	: Plazma glukozu
PLT	: Trombosit
r	: Korelasyon katsayısı
RBC	: Kırmızı kan hücresi
RDW	: Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi
RI	: Referans aralığı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SD	: standart sapma

SEAH	: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
SGLT	: Sodyum glukoz ko-transporter
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz kan hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZnT8	: Çinko taşıyıcı 8 otoantikor



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. GDM'nin 2005-2018 yılları arasındaki küresel prevalansı	12
Şekil 2.2. Farklı tanı kılavuzlarına göre ülkelere özgü GDM prevalans değerlendirmesi	12
Şekil 2.3. İnsülin sinyalizasyonunun basitleştirilmiş diyagramı.....	16
Şekil 2.4. Normal gebelik ve GDM'de beta hücreleri, kan glukoz ve insülin duyarlılığı	17
Şekil 2.5. GDM patofizyolojisinde rol oynayan organlar.....	19
Şekil 2.6. Albuminin glikasyon tepkimeleri	25
Şekil 2.7. Glikozile albümin ve AGE oluşumu.....	28
Şekil 4.1. Gruplara göre GA (%) düzeylerinin dağılımı	54
Şekil 4.2. Gruplara göre OGTT 0.saat düzeylerinin dağılımı	55
Şekil 4.3. Gruplara göre OGTT 1.saat düzeylerinin dağılımı	55
Şekil 4.4. Gruplara göre OGTT 2.saat düzeylerinin dağılımı	56
Şekil 4.5. Tüm bireylerin glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi.....	57
Şekil 4.6. 11-14. hafta glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi.....	59
Şekil 4.7. 16-20. hafta glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Prediyabet tanı kriterleri	6
Tablo 2.2.	GDM gelişiminde etkili risk faktörleri (Moyer, 2014).....	14
Tablo 2.3.	ADA'nın GDM ile ilgili önerileri	20
Tablo 2.4.	GDM'nin fetal ve maternal komplikasyonları	21
Tablo 4.1.	İlk başvurudaki gebelik haftasına ve OGTT sonuçlarına göre katılımcı dağılımı	39
Tablo 4.2.	Çalışma gruplarının yaşlarına ait istatistiksel özellikler.....	39
Tablo 4.3.	11–14. Gebelik haftası GDM'li grubun OGTT verileri	40
Tablo 4.4.	16–20. Gebelik haftası GDM'li grubun OGTT verileri	40
Tablo 4.5.	Biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçlerine ait değerler ve istatistiksel sonuçlar	42
Tablo 4.6.	Grup 2 ve Grup 4'ün biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.7.	Grup 1 ve Grup 3 de biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçleri sonuç değerlendirilmesi	44
Tablo 4.8.	Tüm gruplarda sadece glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar.....	49
Tablo 4.9.	Grup 1'de glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar	50
Tablo 4.10.	Grup 2'de glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar	51
Tablo 4.11.	Grup 3'te glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar	52
Tablo 4.12.	Grup 4'te glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar	53
Tablo 4.13.	Grup 2 ile Grup 4 arasında glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar	54
Tablo 4.14.	Tüm bireyler için GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları	57
Tablo 4.15.	11-14. hafta GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları	59
Tablo 4.16.	16-20. hafta için GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları	61

RESİM LİSTESİ

Resim 4.1. Tüm gruplarda biyokimyasal ve glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar..... 46



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Gestasyonel diyabet, gebelikte ilk defa gelişen anormal glikoz metabolizmasıdır ve tanısı genellikle 24-28. haftalarda oral glukoz tolerans testi ile konur. Ancak rutinde buna alternatif kullanılan parametre mevcut değildir. Bu çalışmada, 2-3 haftalık glisemik durumu yansıtan glike albüminin, daha önce diyabet tanısı almamış sağlıklı gebelerde erken dönemde gestasyonel diyabetle ilişkisi ve tanı/takipteki rolü araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışma, önceki gebeliklerinde GDM tanısı olmayan 18-45 yaş arası 213 gebe üzerinde gerçekleştirildi. Katılımcılar, 24-28. gebelik haftasında yapılan 75 g OGTT sonuçlarına ve bu test öncesinde SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne ilk başvurdıkları gebelik haftalarına göre dört gruba ayrıldı. Tüm hastalara 24-28. gebelik haftalarında 75 g OGTT uygulandı. Rutin testlere ek olarak, erken gebelik haftalarında GA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Ayrıca, eş zamanlı olarak glukoz, insülin, C-peptit ve HbA1c değerleri değerlendirildi. Erken gebelik haftasında parametrelerin gestasyonel diyabeti öngörme açısından duyarlılık, özgüllük ve kestirim değerleri ROC analizi ile belirlendi.

BULGULAR: Glike albümin, insülin ve c-peptit düzeyleri; 24-28. gebelik haftasında OGTT sonuçlarına göre gestasyonel diyabet tanısı alan hastalarda hem 11-14. hem de 16-20. gebelik haftasında kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. HbA1c düzeyinde ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Gestasyonel diyabetes mellitusu öngörmede GA düzeylerinin sırasıyla 11-14. gebelik haftasında %13,61 (%90 duyarlılık, %90 özgüllük), 16-20. gebelik haftasında ise %13,98 (%95 duyarlılık, %98 özgüllük) kestirim değerlerinde anlamlı olduğu belirlenmiştir.

SONUÇ: Gestasyonel diyabetes mellitusun anne ve fetus üzerinde ciddi komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir. Gebelik döneminde yapılan glisemik kontrol, olumsuz gebelik sonuçlarını azaltmada kritik öneme sahiptir. Çalışmada, hem 11-14. hem de 16-20. gebelik haftasındaki glike albümin düzeylerinin, OGTT sonuçlarına göre gestasyonel diyabet tanısı konulan hasta gruplarında kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, glike albüminin tek başına tanı koydurucu olmasada, gebeliğin erken dönemlerinde GDM riski taşıyan bireylerde OGTT'ye alternatif bir tarama testi olarak tanısal değer taşıyabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, glike albümin, oral glukoz tolerans testi

ABSTRACT

Investigation of the early relationship between glycated albumin and gestational diabetes

AIM: Gestational diabetes mellitus is defined as abnormal glucose metabolism first detected during pregnancy and is usually diagnosed between the 24th and 28th gestational weeks using an oral glucose tolerance test. However, no alternative parameter is routinely available. This study investigated the relationship between glycated albumin which reflects the glycemic status over 2–3 weeks and early gestational GDM in healthy pregnant women with no previous diabetes diagnosis, as well as its potential role in diagnosis and follow-up.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 213 pregnant women aged 18–45 years with no history of GDM. Participants were classified into four groups according to their gestational weeks at first admission and their 75 g OGTT results at 24–28 weeks. In addition to routine tests, GA levels were measured spectrophotometrically in early pregnancy. Glucose, insulin, C-peptide, and HbA1c levels were also evaluated simultaneously. Sensitivity, specificity, and predictive values of these parameters for early GDM were determined using ROC analysis.

RESULTS: GA, insulin, C-peptide levels at both 11–14 and 16–20 gestational weeks were significantly higher in patients diagnosed with GDM at 24–28 weeks than in control groups. No significant differences were found in HbA1c levels between groups. GA showed predictive values of 13.61% (90% sensitivity, 90% specificity) at 11–14 weeks and 13.98% (95% sensitivity, 98% specificity) at 16–20 weeks.

CONCLUSION: GA levels in early pregnancy were higher in women later diagnosed with GDM. The study observed that GA levels at both 11-14 and 16-20 weeks of gestation were higher in patient groups diagnosed with GDM based on OGTT results compared to control groups. GA alone may not be diagnostic, it could serve as an alternative screening tool to OGTT in early pregnancy for identifying individuals at risk of GDM.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, glycated albumin, oral glucose tolerance test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasının azalması veya hiç olmaması ya da dokuların insüline duyarlılığının azalması nedeniyle oluşan kronik bir metabolik hastalıktır (Koga, 2014). Günümüzde DM dünya çapında bir salgındır ve sağlık sistemleri için büyük bir zordur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), toplamda yaklaşık 415 milyon insanın DM hastası olduğunu ve 193 milyonunun da henüz teşhis edilmediğini tahmin etmektedir (Freitas ve ark., 2017).

Gestasyonel diyabet mellitus (GDM), bazı kadınlarda ilk kez gebelik döneminde ortaya çıkan bir dizi anormal glikoz metabolizmasını içerir. IDF Diyabet Atlası'na göre, 2021 yılında dünya çapında yaklaşık 21,1 milyon (%16,7) hamile kadında hiperglisemi bildirilmiş ve bu vakaların %80,3'ü GDM olarak sınıflandırılmıştır (Y. Pan ve ark., 2024). Gestasyonel diyabet, genellikle gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde ortaya çıkan ve ilk kez bu dönemde tanısı konulan hiperglisemi tablosu olarak tanımlanmakta olup, gebelikle ilişkili en yaygın tıbbi komplikasyonlardan birini oluşturmaktadır (Xiong ve ark., 2024). GDM ayrıca erken doğum, fetal sıkıntı, fetal büyüme kısıtlaması, makrozomi, doğum sonrası kanama, fetal malformasyonlar ve hatta ölü doğumlar gibi olumsuz gebelik sonuçlarının önemli ölçüde daha yüksek riski ile ilişkilidir (Y. Pan ve ark., 2024). Bu nedenle, gebelik dönemi boyunca sıkı glisemik kontrol, olumsuz gebelik sonuçlarının insidansını önlemede veya azaltmada kritik öneme sahiptir (Yu ve ark., 2020).

DM tanısı; Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine uygun olarak, açlık plazma glukozu (FPG), 75 g oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrası elde edilen iki saatlik plazma glukozu (2hG) veya hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri dikkate alınarak konulmaktadır (Association, 2011). Ancak bu testlerin sınırlamaları vardır. FPG, bir gecelik açlık gerektirir ve alımından etkilenir. OGTT, günümüzde GDM tanısında yaygın olarak altın standart test kabul edilmesine rağmen, optimal glukoz yükleme miktarı ve kesme değerleri hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. 75 g OGTT kullanarak Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasında elde ettiği sonuçlar Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (International Association of The Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG) tarafından klinik kullanıma uyarlanmış olup,

önerileri ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanınmaktadır (Sağlam ve ark., 2017). Ancak OGTT zaman alıcı bir testtir ve özellikle hamile kadınlarda bulantı, kusma ve baş ağrısını tetikleyip, şiddetlendirebilir. Bu nedenle bazı katılımcılar testi tamamlamada başarısız olabilmektedir (Sağlam ve ark., 2017).

Diyabetli hastalarda glisemik kontrol takibi için HbA1c kullanılan standart bir ölçüdür ve 2010 yılında diyabet tanısında kullanılmaya başlanmıştır. ADA ve WHO tarafından diyabet tanısı kriteri olarak kabul edilmiştir. ADA'nın 2017 bildirisine göre, HbA1c ortalama plazma glukoz düzeylerinin dolaylı bir göstergesidir ve yaş, ırk, etnik köken, anemi ve hemogloblin varyantları gibi glisemiden bağımsız faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Shimizu ve ark., 2019)

Günümüzde HbA1c önceki 2-3 aya ait ortalama glisemik kontrolü değerlendirmede altın standart biyobelirteçtir. Ancak, kırmızı kan hücrelerinin dönüşümü ve özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde demir eksikliğiyle ilişkili anemi insidansının artması nedeniyle HbA1c seviyeleri gebelik sırasında glisemik durumu izlemek için uygun bir biyobelirteç olmayabilir (J. Zhu ve ark., 2017). Diyabet tanısı olmayan gebelerde, ikinci trimesterden üçüncü trimestere geçişte HbA1c düzeylerinde artış gözlenmiş ve bu artışın plazma glukoz düzeylerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, üçüncü trimesterde gebelerin önemli bir kısmında demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Bu durum, HbA1c'nin gebelik sürecinde glisemik kontrol için istenen özellikleri taşımadığını ve diyabet tanısında OGTT'nin yerini alabilecek alternatif yaklaşımlara gereksinim duyulduğunu göstermektedir (Wu ve ark., 2016).

Glike albümin (GA), 1,5-anhidroglüsitol (1,5-AG) ve fruktozamin; FPG, OGTT ve HbA1c'nin alternatifleri veya ek belirteçleri olarak araştırma ve klinik uygulamada giderek daha fazla ilgi görmektedir (Bergman ve ark., 2020).

Glikozun 1-deoksi formu olan 1,5-AG, hastaların kısa vadeli (yaklaşık 3-7 gün) glisemik durumlarına ilişkin bilgi sağlar. Bu belirteç böbrek tübüllerinde yeniden emilir ve yeniden emilim için çok yüksek glikoz seviyeleriyle rekabet eder (Sağlam ve ark., 2017). Dolayısıyla dolaşımdaki yüksek glikoz seviyeleri daha düşük serum 1,5-AG seviyelerine ve glikozüriye neden olur (Yamanouchi ve ark., 1989).

GA, dolaşımdaki albüminin enzimatik olmayan glikozilasyonunun son ürünüdür ve fruktozaminlerden biridir. Ancak sadece albüminin glikasyonuna özgü olduğundan diğer serum proteinlerinin konsantrasyonundan etkilenmeme avantajına sahiptir. GA

ölçümü açlık gerektirmez ve yaklaşık 3 hafta olan albüminin yarı ömrü nedeniyle kısa süreli glisemiye yansır. HbA1c ile karşılaştırıldığında, GA hemolitik süreçlerin ve anormal hemoglobin (Hb)'nin varlığından da etkilenmez (C. Kim ve ark., 2010). Ayrıca, gebelik, postprandiyal hiperglisemi, anemi ve insülin kullanan DM gibi durumlarda; GA, HbA1c'den daha iyi bir glisemik belirteç gibi görünmektedir. GDM'de GA'nın değerini inceleyen yakın tarihli bir çalışmada, GA'nın HbA1c'ye kıyasla insülin direnci ve diyastolik basınçtan daha az etkilendiği ve GDM'li kadınların izlenmesinde HbA1c'den daha iyi olabileceği öne sürülmüştür (Freitas ve ark., 2017). GA, 2017 yılında FDA tarafından diyabet kontrolünün bir biyobelirteci olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır ve şu anda GA Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki klinik ortamlarda rutin olarak kullanılmasa da standart laboratuvarlarda kolayca bulunabilmektedir ve toplum tabanlı referans standartları oluşturulmuştur (Hicks ve ark., 2022). GA, kısa dönemli glisemiye değerlendirmek için özellikle gebelik gibi HbA1c seviyelerini etkileyip yanlış sonuçlara sebep olacak durumlarda kullanılan bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Furusyo ve Hayashi, 2013). Gestasyonel diyabet tanısı şu an pratikte açlık plazma glukozu ve 24.-28. haftalarda bakılan OGTT ile konulmaktadır ve rutinde buna alternatif kullanılan bir parametre mevcut değildir. Yaptığımız mevcut literatür taramalarında GA ile GDM arasındaki ilişkiye dair çok az çalışma olduğu gözlemlenmektedir (Agnello ve ark., 2021). Yapılan araştırmalarda GA'nın GDM'in tanısında klinik olarak daha yararlı olma potansiyeli ortaya çıkmaktadır. Biz de bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda GDM ile GA arasında muhtemel erken dönem ilişkisini değerlendirmek ve GA'nın performansını OGTT ve FPG seviyesiyle karşılaştırmayı planladık. Bu çalışma ile diyabet tanısı almamış sağlıklı gebelerde erken dönemde GA'nın diyabetle ilişkisinin olup olmadığını veya GA ölçümünün GDM tanısında OGTT gerekliliğini belirlemede kullanılıp kullanılamayacağını ve dolayısıyla şu an GDM tanısı koyduran parametrelere GA'nın alternatif olup olamayacağını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

DM, insülinin salınımındaki yetersizlik ve dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesi sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden ve çoklu organ sistemlerini etkileyen bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur (Association, 2014).

İnsülin sekresyonundaki veya etkisindeki yetersizlikler, ya da bu iki durumun birlikte görülmesi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalara neden olmakta ve kronik hiperglisemi ile tanımlanan, çeşitli nedenlere bağlı metabolik bir bozukluk ortaya çıkarmaktadır (Committee ve ark., 2024). Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında diyabete bağlı ortaya çıkan düzensizliklerin ana mekanizması, insülinin hedef dokular ve organlarda etkinliğinin azalmasıdır. Diyabetin tüm alt tiplerinde görülen ortak özellik hiperglisemidir. Bu durum uzun dönemde özellikle böbrek, göz, sinir sistemi, kardiyak yapı ve damarlar üzerinde kalıcı hasara, fonksiyon kaybına ve yetersizliğe yol açabilmektedir. Bu da morbidite ve mortalite oranlarını artırır (Association, 2016).

Çeşitli patojenik süreçler diyabetin patogeneğinde rol almaktadır. Bunlar arasında, pankreas β -hücrelerinin otoimmün harabiyetinden kaynaklanan insülin üretimindeki azalma ve insülinin periferik dokulardaki etkisine gelişen direnç başlıca mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2013).

Bu hastalık grubu klinik olarak 4 farklı türe ayrılabilir (Committee ve ark., 2024) :

- Otoimmün mekanizmalarla pankreas beta hücrelerinin tahribatı sonucunda ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik tablo Tip 1 diyabet,
- Dokularda insülin etkisine karşı belirgin bir direnç gelişmesi sonucunda ortaya çıkan Tip 2 diyabet,
- Gebelik sürecinde gelişen veya ilk kez bu dönemde saptanan glukoz intoleransı ile karakterize edilen gebelik diyabeti ve
- Beta hücresi fonksiyonundaki veya insülin etkisindeki belirli genetik kusurlar, pankreas hastalıkları veya ilaçlar ya da kimyasallar nedeniyle oluşan diğer diyabet türleri.

2.1.2. Prevalansı

IDF, on bir yetişkinden birinin DM hastası olduğunu, toplamda yaklaşık 415 milyon insanın DM hastası olduğunu ve 193 milyonunun da henüz teşhis edilmediğini tahmin etmektedir (Freitas ve ark., 2017). Uluslararası veriler, diyabet prevalansının artmaya devam ededeğini ve 2045 yılında 693 milyon kişiye ulaşabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yaklaşık 374 milyon bireyde bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance, IGT) bulunduğu ve her yıl gerçekleşen yaklaşık 21,3 milyon canlı doğumun gebelikte ortaya çıkan hiperglisemi ile bağlantılı olduğunu bildirilmektedir (Cho ve ark., 2018). 2021’de dünya çapında diyabet prevalansı 529 milyon bireye ulaşmıştır. Bu prevalansın büyük oranda tip 2 diyabeti yansıttığı, aynı yıl bildirilen vakaların %96’sını tip 2 diyabetin oluşturduğu rapor edilmiştir (K. L. Ong ve ark., 2023).

2.1.3. Diyabet semptomları

Hastalığın en belirgin semptomları poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, ani gelişen kilo kaybı ve bazı durumlarda polifaji şeklinde sıralanabilir. Bununla birlikte, uzun süreli hiperglisemi varlığında büyüme süreçlerinde aksama ve çeşitli enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet de gözlenebilmektedir (R. Kahn, 1997). Hipergliseminin kontrolsüz seyretmesi, akut olarak diyabetik ketoasidoz ya da nonketotik hiperosmolar sendrom gibi ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olabilir. Kronik dönemde ise diyabet; sinir sistemi, böbrekler ve gözleri etkileyerek nöropati, nefropati, retinopati ile birlikte diyabetik ayak ülserlerinin gelişimine zemin hazırlamaktadır.

2.1.4. Diyabet riskinin arttığı kategoriler (prediyabet)

1997 ve 2003 yıllarında yayımlanan Diyabet Tanı ve Sınıflandırma Uzman Komitesi raporları, diyabet tanısı koyduracak düzeyin altında fakat normal sınırların üzerinde glukoz değerlerine sahip bireylerin, ayrı bir tanı kategorisi içerisinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bu kategoriye dahil edilen bireyler, bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) göstermeleri durumunda, klinik olarak “prediyabet” olarak adlandırılmıştır. Prediyabet grubunda bulunan bireylerde ilerleyen dönemde diyabet gelişme riski yüksektir. IFG ve IGT; obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük düzeyde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile seyreden dislipidemi ile bağlantılıdır.

Diyabet Tanı ve Sınıflama Uzman Komitesi, IGT tanısını 75 g OGTT'nin ikinci saat plazma glukoz düzeyinin 140–199 mg/dL olması ile; IFG tanısını ise açlık plazma glukozunun 100–125 mg/dL arasında bulunması ile tanımlamaktadır. %5,7–6,4 aralığındaki HbA1c düzeyleri, klinik olarak prediyabet tanı kriterleri içerisinde değerlendirilmektedir (Classification and Diagnosis of Diabetes, 2015; Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Prediyabet tanı kriterleri

Tanı Kriterleri	Değerler
FPG	100 mg/dl- 125 mg/dl (5.6 mmol/L- 6.09 mmol/L)
OGTT (75 g 2.saat glukoz değeri)	140 mg/dl- 199 mg/dl (7.8 mmol/L- 11.0 mmol/L)
HbA1c	%5,7 – 6.4

2.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması

DM, ADA 2014 kılavuzuna göre dört ana formda sınıflandırılmaktadır: Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), GDM ve diğer özel diyabet tipleri.

2.2.1. Tip 1 diabetes mellitus

Multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkan tip 1 diyabet, β -hücre hasarına bağlı olarak insülin üretiminin tamamen kaybolmasıyla karakterize edilmektedir. Çoğunlukla otoimmün süreçlere bağlı β -hücre destrüksiyonu ile gelişen tip 1a formu görülmekte, daha nadir olarak ise idiyopatik β -hücre yıkımı veya işlev bozukluğu ile ilişkili tip 1b formu karşımıza çıkmaktadır. T1DM dünya çapındaki tüm diyabet olgularının %5–10'unu temsil etmektedir (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2009).

2.2.2. Tip 1 diabetes mellitus tanı kriterleri

Tip 1 diyabetin klinik özelliklere dayanarak diğer diyabet türlerinden net şekilde ayırt edilmesi çoğu zaman mümkün değildir. Bununla birlikte, düşük C-peptid konsantrasyonları tanıdan sonraki ilk üç yıllık süreçte ayırt edici bir parametre olarak kullanılabilir. Bu ölçüm, endojen insülin üretimindeki yetersizliği göstermesi nedeniyle tedavi yaklaşımlarının planlanmasında önemli bir kılavuz niteliği taşımaktadır (Jones ve Hattersley, 2013).

Adacık hücre otoantikorları, insülin karşı otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz’a (GAD) karşı otoantikorlar, çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) otoantikorları, tirozin fosfataz (IA-2) ve Anti-Fogrin (IA-2 β) antikorları hücresel immün hasarın biyobelirteçleri arasında yer almaktadır (Maahs ve ark., 2010). Bireylerde yalnızca tek bir otoantikorun pozitif bulunması çoğunlukla tip 1 diyabete dönüşmez. Buna karşılık, çocukluk çağında birden fazla (iki veya daha fazla) serum otoantikorunun pozitifleşmesiyle tanımlanan serokonversiyon, 18 yaşına kadar yüksek olasılıkla (%84) klinik tip 1 diyabet gelişimiyle sonuçlanmaktadır (Ziegler ve ark., 2013).

2.2.3. Tip 2 diabetes mellitus

Tarihsel olarak “insülin bağımsız diyabet” ya da “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan bu tip, diyabet olgularının %90–95’ini oluşturarak en sık görülen formdur. 2030 yılına kadar 439 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (L. Chen ve ark., 2011) .

T2DM, çevresel faktörler ile genetik duyarlılığın etkileşimi sonucunda gelişen, hiperglisemi ile karakterize ve çok boyutlu mekanizmaları içeren bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır (Smushkin ve Vella, 2010). Bu formda, etiyoloji kesin olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, bu tipte β -hücrelerinin immün aracılı yıkımı söz konusu değildir. Genetik yatkınlık T1DM’ye kıyasla daha belirgin olsa da karmaşık yapısı nedeniyle mekanizmalar tamamen aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, Tip 2 diyabetin gelişiminde, insülin etkisine karşı duyarlılığın azalması ve pankreas adacık hücrelerinin bu yetersizliği karşılayacak yeterli düzeyde insülin salgılayamaması başlıca belirleyici faktörlerdir (S. E. Kahn ve ark., 2014).

Tip 2 diyabette görülen karakteristik patolojik bulgulardan biri pankreas adacık disfonksiyonudur. İnsülin direnciyle birlikte, hipergliseminin ortaya çıkmasında belirleyici rol oynamaktadır (C. Chen ve ark., 2017). Hastalarda adacık disfonksiyonunun başlıca belirtisi, glikozla uyarılmış insülin sekresyonunun kaybı ya da yetersiz aktivasyonu ve glukagon salınımının fizyolojik baskılanmasının bozulmasıdır (S. E. Kahn ve ark., 2014).

2.2.4. Tip 2 DM tanı kriterleri

ADA kılavuzlarına göre, 45 yaş üstü bireylerde ve 45 yaş altı olup belirgin risk faktörleri bulunan kişilerde her yıl tip 2 diyabet açısından tarama yapılması tavsiye edilmektedir (Association, 2020).

DM tanısı şu kriterlere dayanır:

- Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 mg/dL (8 saatlik açlık sonrası) *veya*
- 75 g oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonra ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması *veya*
- Hiperglisemi semptomlarıyla birlikte rastgele PG ≥ 200 mg/dL *veya*
- HbA1c düzeyi $\geq 6,5$

DM tanısı, aynı örnek üzerinden elde edilen 2 anormal test sonucuyla ya da farklı günlerde yapılan ölçümlerde tekrarlayan 2 anormal değerlerle konulabilmektedir. Öte yandan, klinik semptomların eşlik ettiği bireylerde rastgele bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması, açlık koşulu aranmaksızın tanıyı doğrulamaktadır (Committee ve ark., 2024).

Her ne kadar 75 g OGTT, diyabet tanısında açlık plazma glukozuna (FPG) kıyasla daha duyarlı ve kısmen daha spesifik bir yöntem olsa da düşük tekrarlanabilirliği ve pratik uygulama güçlükleri nedeniyle sınırlı kullanım alanına sahiptir. Buna karşın, kolay uygulanabilirliği, hasta tarafından daha rahat tolere edilmesi ve düşük maliyeti nedeniyle tanıda en sık tercih edilen yöntem FPG olmuştur (Association, 2020).

2.2.5. Diğer spesifik diyabet tipleri

2.2.6. Beta hücrelerinin genetik defektleri

Bazı diyabet formları, β -hücre fonksiyonlarında monojenik kökenli bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Genellikle 25 yaşın altında başlayan hiperglisemi ile seyreden bu alt tip, MODY olarak adlandırılmaktadır. MODY’de insülin salgısı yetersizdir, ancak insülin etkisi korunmuş veya yalnızca hafif derecede bozulmuştur. Otozomal dominant geçiş özelliği gösterir ve aile öyküsünde diyabet sıklıkla mevcuttur. Bu olgularda otoantikör testleri negatif bulunur (Classification and Diagnosis of Diabetes, 2015).

2.2.7. İnsülin etkisindeki genetik defektler

2.2.8. Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreasta yaygın doku hasarına yol açan her türlü patoloji diyabet gelişimine neden olabilir. Bu duruma örnek olarak pankreatit, travma, pankreatektomi ve pankreas karsinomu verilebilir (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2014).

2.2.9. Endokrinopatiler

İnsülinin etkisini antagonize eden birçok hormon, diyabet gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Özellikle büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrinin aşırı salgılanması, hiperglisemiye yol açarak diyabetin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2014).

2.2.10. İlaç-kimyasal madde ilişkili diyabet

İnsülin sekresyonunu bozarak veya insülin direncini artırarak etki eden çeşitli ilaçlar, glukoz intoleransına neden olabilmektedir. Vacor (fare zehiri) ve pentamidin, β -hücrelerinde direkt hücresel hasar oluştururken; nikotinik asit ile glukokortikoidler insülin etkisini azaltmaktadır. İnterferon- α kullanan hastalarda ise adacık otoantikorlarının gelişimi ile ilişkili olarak ciddi düzeyde insülin eksikliği görülebilmektedir (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2014).

2.2.11. Enfeksiyonlar

Bazı virüslerin pankreas β -hücrelerinde hasara yol açarak diyabet gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu kapsamda konjenital rubella, koksaki B virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüsü en sık ilişkilendirilen etkenler arasında yer almaktadır (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2014).

2.2.12. İmmün aracılı nadir nedenler

Stiff-Man sendromu, santral sinir sistemini etkileyen otoimmün bir hastalık olup, aksiyal iskelet kaslarında sertlik ve ekstremitelerde ağrılı spazmlar ile karakterizedir. Bu sendromda GAD otoantikorları genellikle yüksek seviyelerde pozitifdir. Vakaların üçte birinde diyabet gelişmekte, ayrıca anti-insülin reseptör antikorları dokulardaki reseptörleri bloke ederek diyabete, nadiren de agonist etki göstererek hipoglisemiye yol açabilmektedir (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2014).

2.2.13. Gestasyonel diyabetes mellitus

2.3. GDM Tanımı

Gebelik, bazı kadınlarda insülin direnci (IR) ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirilerek diyabet gelişimine yatkınlık oluşturabilmektedir. GDM, gebelik esnasında ortaya çıkan veya gebelik sürecinde ilk kez tanı konulan karbonhidrat metabolizması bozukluğu ile karakterize glukoz intoleransı şeklinde tanımlanır. IADPSG ise, gebelikte ilk kez saptanan hiperglisemiyi GDM kategorisinde sınıflandırmaktadır (BE

ve ark., 2010). 2013 yılında WHO, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan hiperglisemi olgularının “gebelikte diyabet” ya da “GDM” olarak sınıflandırılmasını önermiştir.

Gebelik sürecinde, özellikle ikinci trimesterden itibaren ortaya çıkan ve üçüncü trimesterde tip 2 diyabette gözlenen düzeylere ulaşabilen belirgin bir insülin direnci gelişir. Bu olgunun temel nedeninin hem maternal yağ dokusundaki artış hem de plasental kaynaklı hormon sekresyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Doğumun ardından insülin direncinde gözlenen hızlı gerileme, bu mekanizmanın plasentadan salınan hormonlarla doğrudan ilişkili olduğunu işaret etmektedir.

Gestasyonel diyabet saptanan kadınların bir bölümünde, hiperglisemi düzeyleri gebelik sonrası da diyabet tanısı için yeterli seviyelerde olabilir. Ancak diğer kadınlarda, glukoz intoleransı gebelik sürecine özgü kalmakta; bazı durumlarda stabil seyretmekte, bazılarında ise zamanla diyabete dönüşebilmektedir. Diyabetli gebeler, tanının konulduğu döneme bağlı olarak iki farklı başlık altında incelenmektedir. Eğer diyabet tanısı gebelikten önce mevcutsa bu durum “aşikâr (pregestasyonel) diyabetes mellitus” olarak adlandırılmaktadır. Buna karşılık, diyabet tanısının gebelik sürecinde ilk kez konulduğu olgular “gestasyonel diyabetes mellitus” olarak değerlendirilmektedir. Gebelikte saptanan diyabet olgularının yaklaşık %90’ını GDM, %10’unu ise pregestasyonel diyabetes mellitus oluşturmaktadır. Ayrıca, 20 yıl içerisinde GDM tanısı alan kadınların yaklaşık yarısında, aşikâr DM gelişimi bildirilmektedir (Serlın ve Lash, 2009). Literatürde yer alan bir çalışmaya göre GDM tanısı almış kadınların doğum sonrasındaki ilk birkaç ay içerisinde diyabet geliştirme insidansının yaklaşık %10 olduğu, ilerleyen yaşam yıllarında ise bu oranın %70’e kadar ulaştığı bildirilmiştir (England ve ark., 2009). GDM tanısı almış kadınlarda diyabet gelişme riskinin yüksek olması sebebiyle, doğum sonrası dönemde ve ilerleyen yıllarda belirli periyotlarla glukoz tarama testlerinin uygulanması tavsiye edilmektedir. GDM yönetiminde amaçlanan glisemik kontrol hedefleri; açlık glukoz düzeyinin 5–5,3 mmol/L (90–95 mg/dL) altında tutulması, postprandiyal 1. saatte glukoz değerinin 7,8 mmol/L (140 mg/dL) ve 2. saatte 6,7 mmol/L (120 mg/dL) sınırlarını aşmaması şeklindedir (Blumer ve ark., 2013).

2.3.1. Etiyolojisi

Fizyolojik gebelik sürecinde, gebeliğin orta dönemlerinden başlayarak progresif bir IR gelişir ve bu tablo üçüncü trimesterde en yüksek düzeye ulaşır (Alfadhli, 2015).

Yapılan çalışmalara göre, normal kilolu ve sağlıklı kadınlarda gebeliğin üçüncü trimesteriyle birlikte insülin duyarlılığı gebelik öncesine kıyasla %56 düşmekte, endojen glukoz üretimi ise yaklaşık %30 artış gösterilmiştir (Johns ve ark., 2018).

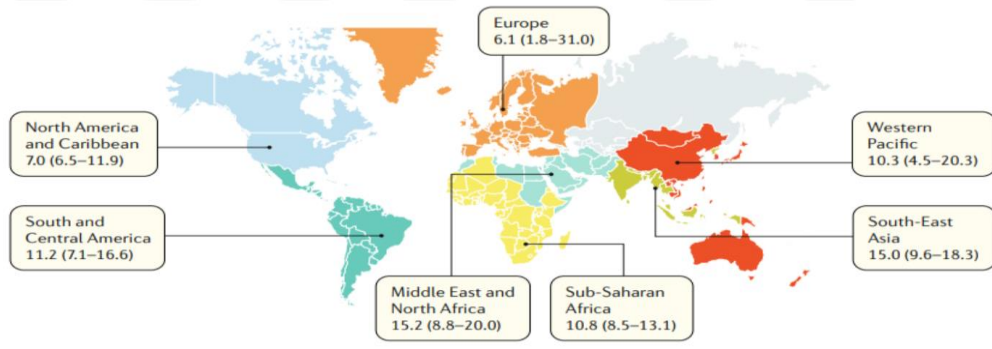
Ayrıca, gebelik sırasında östrojen, progesteron ve kortizol düzeylerindeki artışın da glukoz-insülin homeostazını olumsuz etkileyerek dengenin bozulmasına katkı sağladığı belirtilmektedir. Adipoz dokudan salgılanan adiponektin ve leptin gibi adipositokinler de insülin direncinde etkili olduğu gösterilmiştir. (P. Li ve ark., 2018).

2.3.2. Epidemiyoloji

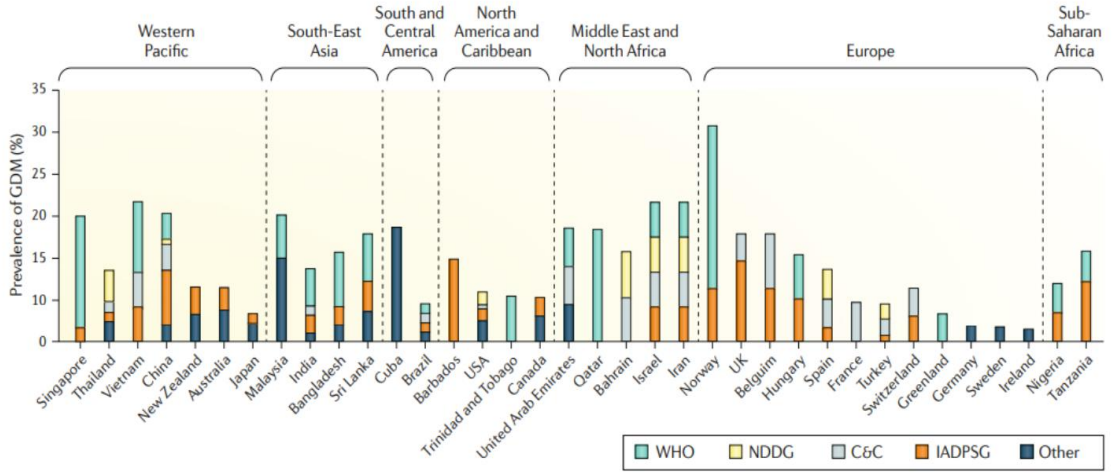
Dünya genelinde GDM prevalansı oldukça değişken olup %1'in altında değerlerden %30'un üzerindeki oranlara kadar ulaşabilmektedir. Son dönemlerde GDM sıklığının 2–3 kat arttığı bildirilmektedir. IADPSG'nin tanı ve tarama için önerdiği yeni kriterlerin benimsi bu artışın en önemli nedenlerindendir (Moses, 2012).

Gebelik diyabetinin yaygınlığındaki etnik farklılıklar, yalnızca hastalığın yükü nedeniyle değil, aynı zamanda risk üzerindeki sosyoekonomik, kültürel ve biyolojik etkilerin ilişkili kombinasyonu nedeniyle de özellikle önemlidir. Bu etkilere genetik faktörler muhtemelen poligenik faktörler dahildir (Sweeting ve ark., 2024). ADA tarafından yayımlanan raporlarda, Amerika'daki gestasyonel diyabet prevalansındaki artışın, obezite insidansındaki yükseliş ile doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Association, 2020).

WHO, GDM'nin mevcut küresel yükünü ortaya koymak için 2005 ile 2015 yılları arasında yayımlanan çalışmaların verilerini temel alarak bir prevalans değerlendirmesi gerçekleştirmiştir (Y. Zhu ve Zhang, 2016). 2015 Ağustos–2018 Aralık döneminde yayımlanan çalışmaların eklenmesiyle genişletilen inceleme, WHO bölgelerine göre güncellenmiş GDM prevalans dağılımını ve ülkelere özgü tahminleri ortaya koymuştur. Bu bulgular şekil 2.1. ve 2.2.'de gösterilmektedir. (McIntyre ve ark., 2019).



Şekil 2.1. GDM'nin 2005-2018 yılları arasındaki küresel prevalansı



Şekil 2.2. Farklı tanı kılavuzlarına göre ülkelere özgü GDM prevalans değerlendirilmesi

Dünya çapında GDM prevalansı, tanıda kullanılan kılavuzlara göre farklılık göstermektedir. WHO kriterleriyle değerlendirildiğinde %2–24,5, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre %3,6–38, NDDG kriterlerine göre %1,4–50 ve IADPSG kriterlerine göre %2–19 aralığında prevalans bildirilmektedir (Ohene-Agyei ve ark. 2024).

2018 yılında Türkiye’de yayımlanan bir meta-analiz, 2004–2006 döneminde yapılmış araştırmaların verilerini değerlendirmiştir. Çalışmaya dahil edilen 50.767 gebenin 3891’inde GDM bulunmuş olup, genel prevalans %7,7 olarak rapor edilmiştir. Bölgesel farklılıklara bakıldığında, GDM sıklığının en yüksek Karadeniz Bölgesi’nde (%17,6), en düşük ise İç Anadolu Bölgesi’nde (%5,1) olduğu görülmüştür (Karaçam

ve Çelik, 2021). Türkiye’de 2021 yılı verilerine göre gestasyonel diyabet prevalansı %9,5 olarak bildirilmiş, hiperglisemi ile ilişkili canlı doğum sayısı ise 889.526 olarak raporlanmıştır (Magliano ve ark., 2021).

2.3.3. Gestasyonel diyabet tarama ve teşhis kriterleri

2.3.4. Tek aşamalı tarama ve teşhis stratejisi

Daha önce diyabet tanısı bulunmayan gebelere, 24–28. haftalar arasında, en az 8 saatlik gece açlığını takiben 75 g OGTT uygulanmakta ve açlık, 1. ve 2. saat plazma glukoz düzeyleri ölçülmektedir. Bu yaklaşım, uluslararası kılavuzlarda gestasyonel diyabet taraması için öncelikli yöntem olarak bildirilmektedir.

Gestasyonel diyabet tanısının konulabilmesi için, belirlenen tanı kriterleri çerçevesinde plazma glukoz düzeylerinden herhangi birinin eşik değeri aşması yeterlidir. Bunlar:

- Açlık ≥ 92 mg/dL
- 1. saat ≥ 180 mg/dL
- 2. saat ≥ 153 mg/dL

2.3.5. İki aşamalı tarama ve teşhis stratejisi

- 1. Aşama: Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda, 24-28. gebelik haftalarında 50 g OGTT ile 1. saatte (açlık gerekmemektedir) plazma glukoz ölçümü yapılır. Plazma glukoz ölçümü 140-180 mg/dL arasında ise 100 g OGTT uygulamasına geçilmelidir.
- 2. Aşama: En az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah 100 g OGTT yapılmalıdır. Gestasyonel diyabet tanısı aşağıdaki plazma glukoz ölçümlerinden en az iki tanesi karşılanırsa konulmaktadır:
 - Açlık ≥ 95 mg/dL
 - 1. saat ≥ 180 mg/dL
 - 2. saat ≥ 155 mg/dL
 - 3. saat ≥ 140 mg/dL

2.3.6. GDM gelişiminde etkili risk faktörleri

GDM gelişimini etkileyen düşük ve yüksek risk faktörleri Tablo 2.2. de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. GDM gelişiminde etkili risk faktörleri (Moyer, 2014)

Yüksek risk	Düşük risk
Artmış anne yaşı	25-30 yaştan genç olmak
Obezite	Vücut Kitle İndeksi (VKİ) <25 kg/m ²
GDM öyküsü	GDM ve bununla ilişkili olabilecek gebelik komplikasyonları öyküsünün olmaması
1.derece akrabalarda T2DM öyküsü	1.derece akrabalarda T2DM öyküsü olmaması
T2DM gelişimi açısından yüksek risk taşıyan etnik gruplar arasında olmak (Hispanik, Kızılderili, Güney ve Doğu Asya, Afrika kökenli Amerikanlar, Pasifik Adası)	Beyaz ırktan olmak

2.4. Gebelikte Meydana Gelen Değişiklikler

2.4.1. Lipid metabolizması

Gebeliğin erken dönemlerinde maternal yağ depolarında artış, ilerleyen süreçte ise hiperlipidemi gelişimi, gebelikte lipid metabolizmasında gözlenen iki temel değişiklik olarak kabul edilmektedir (Herera ve Doseye, 2014).

Maternal lipid metabolizması, gebeliğin ilk yarısında yağ depolarının birikimi yönünde düzenlenirken, gebeliğin son trimesterinde bu depoların mobilizasyonu belirgin şekilde artmaktadır. Gebeliğin erken evrelerinde artan östrojen, progesteron ve insülin seviyeleri lipid depolanmasını teşvik ederken lipolizi baskılar. Gebeliğin ileri dönemlerinde ise lipoliz belirgin şekilde artmaktadır (Li ve ark. 2017).

2.4.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması

Glikoz kullanımı, glisemi, insülin sentezi ve insülin duyarlılığı gebelik boyunca önemli ölçüde değişir ve annenin ve fetüsün enerji taleplerine sürekli olarak uyum sağlar. Gebeliğin ilk yarısında gerçekleşen anabolik fazda, pankreatik β -hücre hiperplazisi sonucu gelişen hiperinsülinemi, glukoz alımını ve glikogenez sürecini artırmaktadır. İkinci yarıda ise katabolik faza geçişle birlikte, insan plasental laktojen, progesteron, östrojen, prolaktin ve kortikotropin salgılatıcı hormon gibi plasental hormonların yanı sıra plasental insülinaz salınımı, glukoz reseptörlerini bloke ederek maternal insülin direncinin gelişiminde etkili olmaktadır. Bu süreçte lipoliz ve glukoneogenez hızlanırken, glikogenez baskılanmaktadır.

Gebelik başlangıcında artan maternal kan hacmi, hemodilüsyon etkisi ile kan glukoz düzeylerinde düşüşe yol açar. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, özellikle üçüncü trimesterde enerji ihtiyacının artmasıyla birlikte insülin duyarlılığındaki değişimlere uyum sağlamak amacıyla karaciğerde glukoneogenez aktivitesi ve yağ asidi düzeyleri yükselmektedir (Zgutka ve ark., 2025). İlk iki trimesterde, bu metabolik adaptasyonlar, gebeliğin sonraki aşamaları için gerekli olan glikoz ve yağ asitleri gibi temel enerji kaynaklarının yağ depoları olarak depolanmasını hedefler. Fizyolojik gebelik sırasında gözlemlenen IR durumu, kan glikozu ve serbest yağ asidi seviyelerinde artışı destekleyen ve enerji kaynaklarını anneden fetüse kaydıran adaptif bir yanıttır.

2.5. GDM Patofizyoloji

Gebelikte artan insülin gereksinimine pankreas β -hücrelerinin yeterince yanıt verememesi, gestasyonel diyabete yol açar ve bu durum değişen şiddetlerde hiperglisemi ile karakterizedir. GDM'de gözlenen insülin direnci ve sekresyon bozuklukları, tip 2 diyabette görülen patofizyolojik süreçlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Gebelikten önce normal glukoz toleransına sahip olup, ilerleyen haftalarda gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda, aslında subklinik metabolik bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluk; insülin salınımının yetersizleşmesi, karaciğerin insülin infüzyonuna rağmen glukoz üretimini yeterince baskılayamaması ve kas dokusunun insüline yanıt vererek glukoz alımını azaltması ile karakterizedir. Tüm bu süreçler birlikte periferik insülin direncinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Gebeliğin ilk trimesterinde, annede insülin duyarlılığının artması, zaman zaman iştah artışı, enerji metabolizmasında hızlanma ve açlık durumunda karbonhidrat yerine yağ kullanımına eğilim görülmektedir. Ancak ikinci ve üçüncü trimesterlere gelindiğinde, fetüsün artan metabolik gereksinimlerini karşılayabilmek için insülin direncinde fizyolojik bir artış ortaya çıkmaktadır. GDM de oluşan maternal hiperglisemi, glukozun kolaylaştırılmış difüzyon mekanizması aracılığıyla fetusa geçmesine neden olmakta ve bu durum fetal hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum hem anne hem de fetüste çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir (West ve ark., 2013).

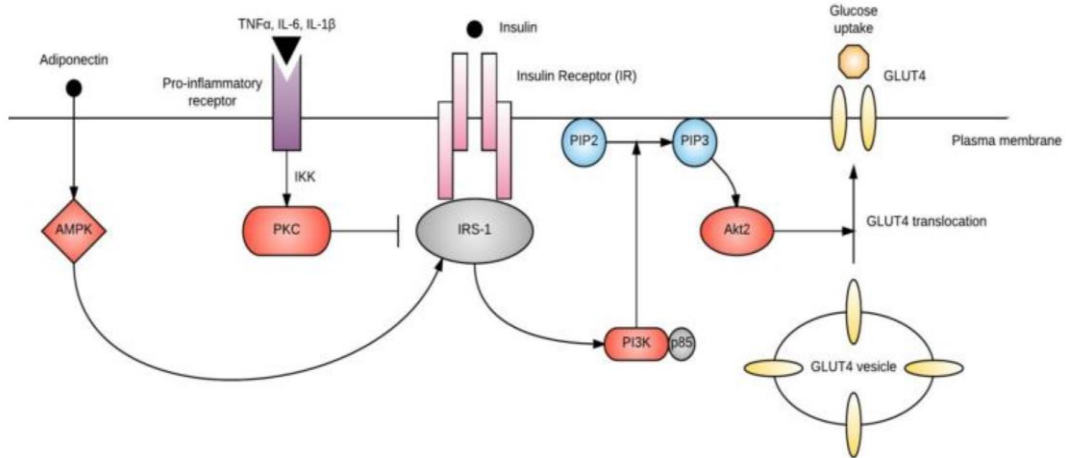
2.5.1. Beta hücre disfonksiyonu

Beta hücre disfonksiyonu; hücrelerin kan glukoz seviyelerini yeterince algılayamaması veya yanıt olarak yeterli insülin sekresyonu gerçekleştirememesi durumunu ifade eder. Bu tablo, insülin direncinin eşlik etmesiyle daha da kötüleşir.

İnsülin aracılı glukoz alımının azalması hiperglisemiye artırırken, beta hücrelerini aşırı insülin üretimi için zorlamaktadır (Ashcroft ve ark., 2017). Sonuç olarak, beta hücre disfonksiyonunun gelişmesi, hiperglisemi, insülin direnci ve daha ileri düzeyde beta hücre hasarının birbirini tetiklediği döngüsel bir süreç başlatır.

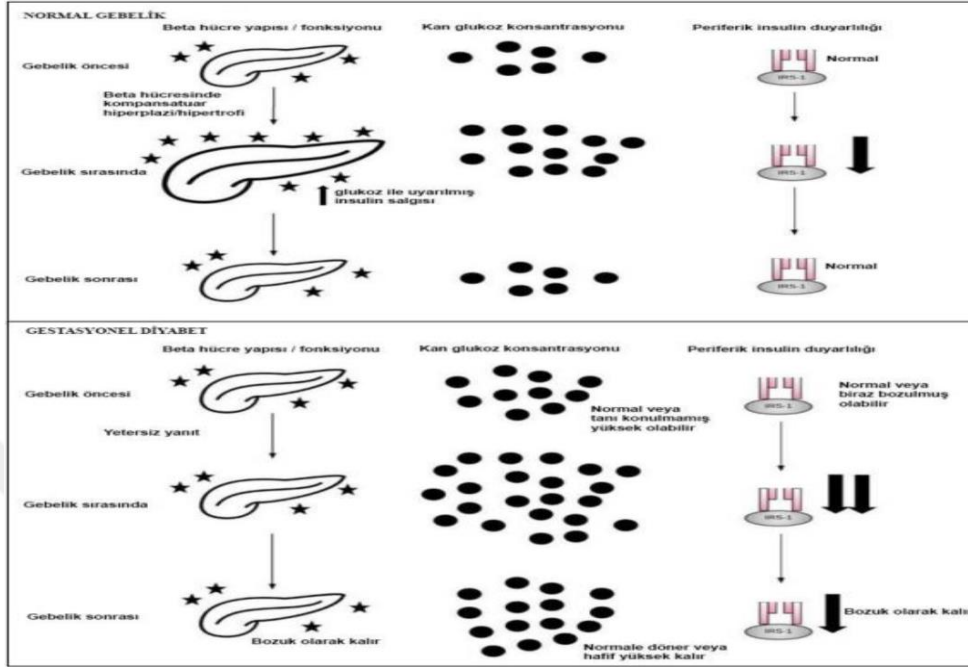
2.5.2. Kronik insülin direnci

Hücrelerin insülinin metabolik etkilerine karşı duyarlılığının azalması veya yetersiz yanıt oluşturmaması, insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Moleküler düzeyde bu durum, insülin sinyal yollarının bozulmasıyla ilişkilidir ve bunun sonucunda, glikozun enerji amacıyla hücre içine alınmasından sorumlu temel taşıyıcı olan glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4)'ün plazma membranına taşınmasında yetersizlik meydana gelir (Şekil 2.3.). GDM'de, insülin tarafından uyarılan glukoz alımının hızı, sağlıklı gebeliklere göre %54 oranında azalma göstermektedir (Catalano, 2014). Gebelikte, insülin reseptör fosforilasyonundaki dokuya özgü azalma ve kas dokusunun temel proteini olan İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1) ekspresyonundaki düşüş, obeziteden bağımsız olarak insülin aracılı glukoz taşınımının azalmasına yol açmaktadır. GDM'de insülin reseptör düzeyi genellikle değişmez; ancak reseptör tirozin fosforilasyonunun azalması ve/veya serin-treonin fosforilasyonunun artışı insülin sinyalizasyonunu bozarak, IRS-1 fosforilasyonunun azalmasına ve GLUT-4'ün plazma membranına taşınmasında yetersizliğe neden olur. Bu moleküler bozuklukların bir bölümü doğum sonrasında da kalıcılığını sürdürebilir.



Şekil 2.3. İnsülin sinyalizasyonunun basitleştirilmiş diyagramı

Normal gebelik ve GDM’de beta hücreleri, kan glukoz ve insülin duyarlılığı Şekil 2.4.’te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Normal gebelik ve GDM’de beta hücreleri, kan glukoz ve insülin duyarlılığı

Fizyolojik gebelik sürecinde artan metabolik yükü dengeleyebilmek için beta hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi meydana gelir. Bu adaptasyona paralel olarak kan şekeri düzeylerinde artış ve insülin duyarlılığında azalma ortaya çıkar. Postpartum dönemde β -hücre fonksiyonu, insülin duyarlılığı ve glisemik kontrol parametreleri, gebelik öncesindeki fizyolojik düzeylere geri dönme eğilimindedir. GDM’de beta hücrelerinin gebeliğin metabolik taleplerine yanıt verememesi, insülin direncindeki artış ile birleşerek hiperglisemiye neden olur. Doğum sonrası dönemde kan şekeri ve insülin duyarlılığı normal değerlere dönebileceği gibi, bazı kadınlarda beta hücre bozukluğu kalıcı hale gelerek ileride GDM’nin tekrarlamasına veya T2DM gelişimine zemin hazırlayabilir.

2.5.3. Nörohormonal ağlar

GDM’ye eşlik eden insülin direncinin oluşumunda nörohormonal disfonksiyon etkili mekanizmalardan biridir. İştah, enerji tüketimi ve bazal metabolizma hızını

düzenleyen bu sistem, merkezi ve periferik sinyallerin etkileşimiyle işleyen kompleks bir ağ yapısına sahiptir. Söz konusu ağın düzenlenmesinde sirkadiyen ritim önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, uyku bozuklukları ya da vardiyalı çalışma koşullarının, gestasyonel diyabet insidansı ile ilişkili bulunması anlaşılır hale gelmektedir. (Cai ve ark., 2017). Nörohormonal metabolizmanın önemli düzenleyicileri arasında, esas olarak yağ dokusundan salgılanan hücre sinyal proteinleri yani adipokinler bulunmaktadır. Bu proteinlerden özellikle leptin ve adiponektin, metabolik kontrol açısından öne çıkmaktadır.

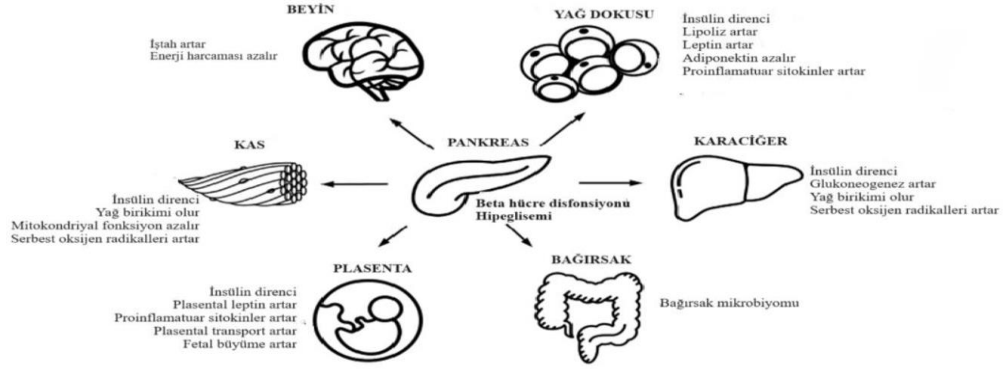
2.5.4. Oksidatif stres

Oksidatif stres, organizmada pro-oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki homeostatik dengenin bozulmasıyla karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Oksidatif stresin varlığı, protein, lipit ve DNA üzerinde yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açarak hücresel düzeyde hasar oluşturur ve GDM'nin de dahil olduğu birçok hastalığın gelişim sürecinde etkili olur (Lappas ve ark., 2011). Hipergliseminin oksidatif stres gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. GDM olgularında serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma sistemlerinin bu radikalleri yeterince elimine edemediği rapor edilmiştir (C. Zhu ve ark., 2015). Reaktif oksijenler, hem IRS-1 hem de GLUT4 ile etkileşime girerek insülin ile uyarılan glukoz alımını engellerler. Oksidatif stres yoluyla homosisteinin GDM patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Homosistein metabolizmasının dengede tutulabilmesi için folik asit ve B grubu vitaminlerden (B2, B6, B12) yeterli düzeylerde bulunması gereklidir. Bu vitaminlerin yetersizlikleri veya dengesizlikleri, GDM ile bağlantısının açıklayıcı faktörlerinden biri olabilir (Debrececi ve Debrececi, 2014).

2.5.5. Plasenta

Gebelikte plasenta, hormon ve sitokinler salgılayarak insülin direncinin gelişimine katkıda bulunur. Anne ile fetüs arasındaki bariyer işlevini üstlenen plasenta, GDM varlığında hiperglisemiye ve onun olumsuz etkilerine maruz kalır. Bu durum, glukoz, amino asit ve lipitlerin plasental taşıma süreçlerini etkileyebilir. Fetüs ve plasenta için başlıca enerji substratı glukozdur ve bu nedenle her zaman yeterli düzeyde bulunması gerekir. Glukozun plasenta üzerinden geçişi insülin bağımlı değildir; taşıma, GLUT1 proteini aracılığıyla sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyonla sağlanır.

(Augustin, 2010). GDM'nin patofizyolojisinin özet bir diyagramı Şekil 2.5'te sunulmuştur.



Şekil 2.5. GDM patofizyolojisinde rol oynayan organlar

2.6. GDM Tarama

GDM'nin taranmasında hangi yöntemin en uygun olduğu ve tanı için kullanılacak sınır değerlerin ne olması gerektiği konusunda uluslararası düzeyde tam bir uzlaşa sağlanamamıştır (Association, 2015). GDM taramasının tüm gebelere mi yoksa yalnızca risk faktörlerine sahip olan gebelere mi yapılması gerektiği, halen süregelen bir tartışma konusudur. Bununla birlikte, kelime anlamları farklı olsa da “tarama” ve “tanı” kavramları pratikte çoğu zaman net biçimde ayrıştırılamamaktadır. Mantıksal olarak GDM taramasının, riskli olarak tanımlanmış gebelerde yapılması ve pozitif bulunan olgulara tanı koydurucu testlerin uygulanması gerektiği kabul edilmektedir. Tarama testleri ideal olarak kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, invaziv olmayan ve yüksek duyarlılıkta olmalıdır. Buna karşın tanı testleri daha kompleks yapıda olup, yüksek özgüllük ve güçlü prediktif değerlere sahip olmalıdır (Petrović, 2014). ADA ve IADPSG kılavuzlarına göre, gebeliğin başlangıcında, daha önce tanı almamış olguların T2DM açısından değerlendirilmesi için ilk prenatal muayenede standart diyabet kriterleri ile tarama yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, ilk trimesterde saptanan diyabet olgularının gestasyonel diyabetten ziyade T2DM olarak kabul edilmesini sağlamaktadır.

Geçmişten günümüze GDM taramasında iki farklı yöntem benimsenmiştir. İlki, bireylerin risk faktörlerine göre değerlendirildiği klinik tarama yaklaşımıdır. Diğer ise evrensel olarak kullanılan ve taramada standartlaşmış 50 g glukoz yükleme testidir. NICE tarafından 2015 yılında yayımlanan kılavuzda, gebelerin yalnızca belirlenmiş risk faktörleri temelinde taranması önerilmiştir. Bu doğrultuda, risk faktörlerinden en az birine sahip olan kadınlara tanı amacıyla 75 g OGTT uygulanması gerektiği belirtilmektedir (UK, 2015). IADPSG kılavuzuna göre, daha önce diyabet tanısı almamış ve ilk prenatal vizitte diyabet saptanmamış tüm gebelere, gebeliğin 24–28. haftaları arasında 75 g OGTT uygulanması önerilmektedir. Bu yaklaşımda tarama için ayrı bir test yapılmasına gerek yoktur; belirlenen eşik değerlerin aşılması doğrudan gestasyonel diyabet tanısı koydurucu kabul edilmektedir (Coustan, 2013; Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. ADA'nın GDM ile ilgili önerileri

Zaman	Öneri
İlk Prenatal Vizit	Standart DM tanı kriterleri ile tanı almamış T2DM hastalarını tarayın.
24–28. Gebelik Haftası	Daha önce DM tanısı almamış gebeleri GDM için tarayın.
Postpartum 6 – 12 Hafta	GDM'li gebeleri persistant DM gelişmesi açısından gebe olmayan OGTT kriterleri ile tarayın.
GDM Öyküsü	En az 3 yılda bir prediyabet ve DM gelişimi açısından tarayın.

2.7. GDM Komplikasyonları

Kontrolsüz seyreden gestasyonel diyabete bağlı hiperglisemi, anne ve fetüste çok sayıda olumsuz klinik sonuca neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlara ilişkin özet bilgiler Tablo 2.4.'te sunulmuştur (Mitanchez, 2010).

Tablo 2.4. GDM'nin fetal ve maternal komplikasyonları

Maternal Komplikasyonlar	Fetal/Neonatal Komplikasyonlar
Preeklampsi	Omuz distonisi
T2DM'e yatkınlık	Erken doğum
Düşük riski	Makrozomi
Enfeksiyon riski	Fetal kayıp
Hipoglisemi	Fetal gelişim geriliği riski
Ketoasidoz	T2DM'e yatkınlık
	Polihidramnios
	Konjenital anomaliler
	Preterm doğum
	Perinatal ölüm riski
	Doğum travması

2.8. GDM Tarama ve Takip Parametreleri

IADPSG, GDM tanısı için gelecekte OGTT'nin yerine geçebilecek daha basit ve maliyet-etkin stratejiler öngörmektedir. HAPO çalışmasının sonuçlarına göre, açlık plazma glukozu 80 mg/dL'nin altında olan gebelerde komplikasyon gelişme olasılığı daha düşük bulunmuştur. Ancak açlık plazma glukozunun düşük riskli grupların belirlenmesinde kullanılabilmesi için daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Metzger, 2010). IADPSG, HAPO çalışmasında elde edilen HbA1c verilerinin farklı popülasyonlarda doğrulanması gerektiğini ve HbA1c'ye kıyasla daha kısa süreli glisemik durumu yansıtan biyobelirteçlerin de risk gruplarının tanımlanmasında kullanılabileceğini belirtmektedir.

2.9. HbA1c

2.9.1. Tanım

Glikasyon, proteinlerin amino gruplarına şekerin non-enzimatik eklenmesidir. Hemoglobin molekülündeki glikozilasyon, belirli protein bölgelerinde fizyolojik koşullarda gerçekleşir. HbA'da çeşitli glikasyon bölgeleri bulunur ve çoğunlukla β -zincirindeki N-terminal valin rezidülerine bağlanır. Hb'nin glikozilasyonu yavaş olup eritrositlerin yaşamları boyunca devam eder. Yetişkin hemoglobini olan HbA, elektriksel yük farklılıklarına göre çeşitli fraksiyonlara ayrılabilir. Bu fraksiyonlardan biri, karbonhidrat ile kovalent bağ oluşturmuş hemoglobin formu olan HbA1'dir.

HbA1, HbA'ya göre daha yüksek negatif yük taşıdığı için katyon değişim kromatografisinde kolondan erken ayrışır. HbA1; HbA1a, HbA1b ve HbA1c alt bileşenlerinden meydana gelmektedir. Kolondan ayrılma sırasına göre; HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c alt gruplarına ayrılmaktadır. HbA1c; HbA1'in %80'ini oluşturan en önemli kısmıdır.

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) tarafından yapılan tanımlamada, HbA1c; HbA molekülünün β -zincirlerinde yer alan N-terminal valinlerin ve bazı lizin kalıntılarının glikoz ile geri dönüşümsüz olarak birleşmesi sonucu oluşan bir türev olarak ifade edilmektedir. Glikozillenmiş hemoglobin olan HbA1c, enzimatik olmayan iki aşamalı bir süreç ile oluşmaktadır. İlk basamakta glukoz, hemoglobinin amino grupları ile hızlı ve tersinir bir reaksiyona girerek labil aldim (Schiff bazı) oluşturur. Ardından bu ara ürün zamanla Amadori düzenlenmesi ile stabil bir ketoamin formuna dönüşür. Klinik laboratuvarlarda kullanılan birçok HbA1c testi, bu kararlı ketoamin düzeyini esas alır.

HbA1c, eritrositlerin 120 günlük yaşam döngüsü boyunca glukoz ile etkileşimini yansıttığından, diyabetli bireylerde son 2–3 aya ait ortalama glisemik kontrol hakkında bilgi sunar. Reaksiyon hızı plazma glikozunu yansıtır ve geri döndürülemezdir. Yani glikozlanmış bir hemoglobin molekülü ömrünün sonuna kadar glikozlanmış halde bulunur.

HbA1c analizi hem genç hem de yaşlı eritrositlerin toplam glikasyonunu ölçer. Ancak yapılan çalışmalarla HbA1c düzeylerini belirlemede genç eritrositlerin yaşlılara oranla daha fazla katkıda bulunduğu ifade edilmiş; Glikozile hemoglobinin yaklaşık %50'sinin son bir ay içerisindeki ortalama glukoz düzeylerini, yaklaşık %75'inin ise son iki aya ait glukoz değerlerini yansıttığı belirtilmiştir (Haque ve Siddiqui, 2013).

2.9.2. Glikozillenmiş Hb'nin kullanım ve standardizasyonu

HbA1c, günümüzde diyabetli bireylerde glisemik kontrolün değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmekte ve diyabetle ilişkili komplikasyonların riskini yansıtan önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. HbA1c'nin uzun yıllar boyunca tanı kriteri olarak kullanılmamasının temel nedeni, dünya genelinde standardizasyonla ilgili yaşanan güçlükler olmuştur. Ancak 1993'te gerçekleştirilen Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), HbA1c düzeyleri ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koymuştur (Shimizu ve ark., 2019).

ADA, 2010 yılında diyabet tanı kriterlerini güncellemiş ve HbA1c'yi de bu kriterler arasına almıştır. HbA1c'nin tanısallık amaçla kullanılabilmesi için yöntemin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) sertifikalı olması ve sonuçların DCCT referans yöntemine uygun şekilde standardize ve izlenebilir bulunması koşulu vurgulanmıştır (Association, 2020).

2.9.3. HbA1c'nin tanı amaçlı kullanımı

HbA1c düzeyinin %6,5 (48 mmol/mol) ve üzerinde bulunması, bireyde diyabet tanısının konulması için yeterli kabul edilmektedir. Testin açlık gerektirmemesi, örneklerin preanalitik stabilitesinin yüksek olması ve hastalık veya stresin yol açtığı dalgalanmalardan büyük ölçüde bağımsız olması, HbA1c'yi diyabetes mellitus tanısında açlık plazma glukozu ile OGTT'ye göre daha uygun bir seçenek haline getirmektedir. HbA1c'nin maliyet açısından pahalı olması ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın kullanımının kısıtlılığı, bu yöntemin avantajlarını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, HbA1c ile ortalama glisemik düzey arasındaki korelasyonun bazı olgularda tam uyum göstermemeside tanısallık güvenilirliği etkileyebilir. Bu nedenle, HbA1c'nin tanı amacıyla kullanılmasında yaş, etnik köken ve hematolojik bozukluklar göz önünde bulundurularak kullanılması önerilmektedir (Association, 2015).

Bazı anemi türleri ve hemoglobinopatilerde HbA1c düzeylerinin doğru yorumlanması güçleşebilmektedir. Özellikle demir eksikliğinde, anemi varlığından bağımsız olarak HbA1c değerlerinde artış görülebileceği bildirilmiştir (Koga, 2014). HbA1c değerleri plazma glukoz seviyeleriyle uyumsuz olduğunda, hemoliz veya kan kaybına bağlı artmış eritrosit döngüsü ile hemoglobin varyantları göz önünde bulundurulmalıdır.

2.9.4. HbA1c'nin takip amaçlı kullanımı

Klinik çalışmalar, diyabet hastalarında HbA1c düzeylerinin %7'nin altında olmasının, vasküler komplikasyonların önlenmesinde önemli bir koruyucu faktör olduğunu göstermektedir (Association, 2015). Bu nedenle diyabet hastalarının izleminde, glisemik düzeylerin stabil olduğu olgularda yılda iki defa, tedavi düzenlemesi yapılan veya glisemik hedeflere ulaşılamayan hastalarda ise yılda dört defa HbA1c ölçümünün gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Gebelikte eritrosit döngüsünde meydana gelen değişiklikler nedeniyle, bu dönemde diyabet tanısının yalnızca HbA1c ölçümlerine dayanarak konulmasının sakıncalı olabileceği bildirilmiştir (Nathan ve ark., 2009).

2.9.5. HbA1c'nin sınırlandırılması

HbA1c günümüzde, ortalama glisemik düzeyin bir göstergesi olmasının yanı sıra, diyabete bağlı komplikasyonların gelişme riskini öngören ve diyabet tedavisinin etkinliğini değerlendirmede temel ölçütlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Ancak, HbA1c her durumda mükemmel bir belirteç değildir; HbA1c test sonuçlarını glisemiden bağımsız etkileyebilecek çeşitli faktörler bulunmaktadır (Gan ve ark., 2018). Bunlardan başlıcaları: glisemik kontrolün kısa süreli yönetimi, plazma glukozunda büyük dalgalanma olan hastalar, ileri kronik böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, gebelik, hemoglobin varyantları, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir.

2.10. 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG)

Yaklaşık iki haftalık glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılan 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG), diğer glisemik belirteçlerden farklı olarak serum düzeyindeki azalmanın hiperglisemiyi yansıttığı bir monosakkarittir. Moleküler yapısı D-glukoza oldukça benzer olup, C-1 hidroksil grubunun olmamasıyla ayrılmaktadır (Yamanouchi ve Akanuma, 1994). Metabolik aktivitesi bulunmayan bu maddenin eliminasyonu tamamen renal sistem üzerinden gerçekleşmektedir. Sağlıklı kişilerde, proksimal tübüllerdeki sodyum-glukoz kotransporterler (SGLT) aracılığıyla yaklaşık %99,9'u yeniden emilerek dolaşıma kazandırılmaktadır.

Renal glukoz eşikinin aşıldığı hiperglisemik durumlarda, proksimal tübüllerde glukoz ve 1,5-AG reabsorpsiyon için yarışmaktadır. Bu süreçte glukozun baskın reabsorpsiyonu, 1,5-AG'nin geri emilimini sınırlamakta ve idrarla atılımını artırmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, serum 1,5-AG düzeylerinde düşüş gözlenmektedir (Akanuma ve ark., 1988).

Bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde yapılan klinik bir inceleme, yükleme sonrası plazma glukoz seviyeleri ile 1,5-AG düzeyleri arasında anlamlı ve güçlü bir negatif korelasyon ortaya koymuştur. Bununla birlikte, HbA1c parametresi ile herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (Yamanouchi ve Akanuma, 1994).

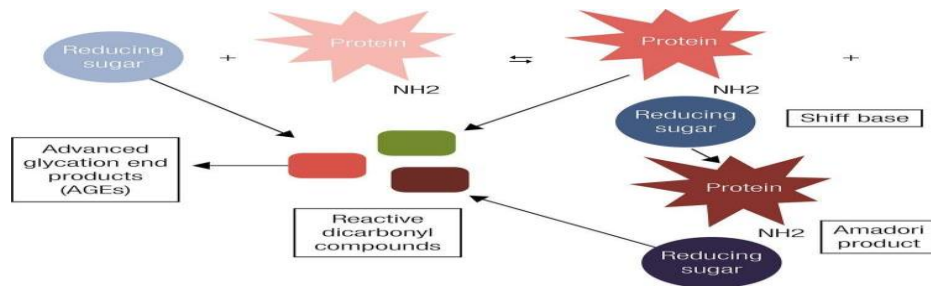
1,5-AG düzeyleri, yaklaşık 2 gün–2 hafta gibi kısa süreli glisemik değişiklikleri yansıttığı için, seri ölçümlerin hastaların tedaviye yanıtlarının ve uyumlarının izlenmesinde avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir (W. J. Kim ve ark., 2012).

2.11. Fruktozamin ve Glike Albumin

2.11.1. Tanım

Hemoglobinin yanı sıra diğer serum proteinleri de glikasyona uğrayabilmektedir. Proteinlerin amino grupları ile glukoz arasında gerçekleşen non-enzimatik reaksiyon sonucu oluşan fruktozamin, 2–4 haftalık glisemik düzeyi yansıtan bir biyobelirteçtir. "Fruktozamin" adı, yapısında bulunan 1-amino-1-deoksi-D-fruktoz grubundan kaynaklanmaktadır ve aynı zamanda "glikozile serum proteinleri (GSP)" olarak da bilinir (Armbruster, 1987). Fruktozamin düzeyleri, serumda glikozillenmiş tüm proteinlerin toplamını yansıttığından, serum protein konsantrasyonlarındaki değişimlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, HbA1c kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Fruktozamin testinde karşılaşılan eksikliklerin giderilmesi amacıyla GA ölçümü geliştirilmiştir. GA, fruktozaminde daha yüksek özgüllüğe sahiptir; çünkü fruktozamin konsantrasyonu albuminin yanı sıra glikozlanmış lipoproteinler ve globulinleri de içermektedir.

Serumdaki proteinlerin büyük kısmını yaklaşık 21 günlük yarı ömre sahip olan albumin oluşturmaktadır. Arginin ve lizin açısından zengin yapısı nedeniyle albumin, glikoz ile non-enzimatik reaksiyonlara girerek glikasyona en duyarlı proteinlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Bir ketoamin olan GA, glukozun non-enzimatik olarak albumine bağlanmasıyla oluşur (Şekil 2.6.). GA düzeyleri hiperglisemi varlığında yükselir ve 2-3 haftalık glisemik düzeyi yansıtmaktadır. Winocour ve arkadaşları 1987'de yaptıkları çalışmada, GA ile fruktozamin değişimlerinin paralel olmadığını ve GA'nın kısa süreli glisemik durumu yansıtmada daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2.6. Albuminin glikasyon tepkimeleri

GA'nın HbA1c ile karşılaştırıldığında, tedavi sürecinin başında veya tedavi değişikliklerinde daha hızlı ve anlamlı değişiklikler gösterdiği belirtilmektedir. Bunun

yanı sıra, demir eksikliği anemisi, hemoglobinopati, hemodiyaliz, neonatal diyabet ve gebelik gibi özel klinik durumlarda GA'nın glisemik durumu daha doğru şekilde yansıtıldığı ortaya konmuştur (Vernon Roohk ve Zaidi, 2008).

Protein ve şeker arasındaki glikoz konsantrasyonu ve maruz kalma süresi, başka bir deyişle glikasyon hipergliseminin derecesine ve süresine bağlıdır. Albümin gibi ekstraselüler proteinler, Hb gibi hücre içi proteinlerden Amadori yeniden düzenlemelerine daha duyarlı olabilir. Bunun nedeni plazma proteinlerinin doğrudan plazma glikozuna maruz kalmasıdır. Bu özellikler doğrultusunda incelendiğinde albüminin glikasyonu, hemoglobine göre 9 kat daha fazla ve 10 kat daha hızlı gerçekleşir. Albümin ve diğer plazma proteinleri, hücre içi proteinlere kıyasla glikasyona karşı daha duyarlıdır; bu nedenle GA'nın kan seviyeleri HbA1c'ye göre daha fazla dalgalanır ve kan glikozundaki hızlı değişimleri daha iyi belirleyip erken saptamaya imkân sağlar. Buna göre, fruktozamin ve GA'nın ölçümü, yalnızca HbA1c'nin güvenilir olmadığı koşullarda glisemik kontrolün alternatif bir endeksi olarak değil, aynı zamanda HbA1c'de fark edilebilir değişiklikler meydana gelmeden önce kan glikozunun bozulmuş kontrolünün belirlenmesi ve ayrıca zayıf kontrol edilen diyabetlilerin izlenmesi için de yararlı görünmektedir (Vernon Roohk ve Zaidi, 2008). Serum proteininin yaklaşık %60-70'i albümin olduğundan, fruktozamin ve GA birçok ortak özelliğe sahiptir ancak aynı zamanda belirgin farklılıklara da sahiptir. GA, çeşitli klinik ortamlarda fruktozamininden daha fazla bilgi sunar (Kohzuma ve ark., 2021). GA ve fruktozaminin her ikisinde testten önceki 2-3 haftalık glisemik kontrolü yansıtır, gıda alımından etkilenmez (Kohzuma ve ark., 2021).

Glikozlanmış lipoproteinler ve glikozlanmış globulinler gibi diğer serum proteinleri fruktozamin konsantrasyonunu etkileyebilir. Fruktozaminin özellikle immünglobulin A (IgA) olmak üzere immünoglobulin seviyelerinden önemli ölçüde etkilendiği bildirilmiştir (Shimizu ve ark., 2019).

Fruktozamin bazlı analiz tüm serum proteinlerinin glikasyon bölgelerini ölçer, bu yüzden standart materyallerin geliştirilmesi ve dolayısıyla standardizasyon zordur. Buna karşılık, GA yalnızca albümini ölçer. Japonya Klinik Kimya Derneği, GA tayini için bir referans ölçüm prosedürü yayınlamış ve referans materyalleri de dağıtmıştır (Takei ve ark., 2016). Ayrıca fruktozamin ölçümü, bilirubin veya ürik asit gibi

indirgeme yeteneğine sahip maddelerden etkilenir. Askorbik asit ve E vitamininin etkileri hafiftir, ancak büyük miktarda tüketim fruktozamin ölçümünü etkileyebilir.

Fruktozamin ve GA, ortalama glisemi ölçütleridir ancak HbA1C ve sürekli glukoz izleme (CGM) ile ilişkileri net değildir. GA'nın mikrovasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlar, diyabet riski, hemodiyaliz hastalarında prognoz ve gebelikte iyi bir ara glisemik kontrol belirteci olduğunu destekleyen literatür bulunmaktadır. GA, ortalama plazma glikozu ve HbA1C ile daha iyi korelasyon göstermiştir (Desouza ve ark., 2015).

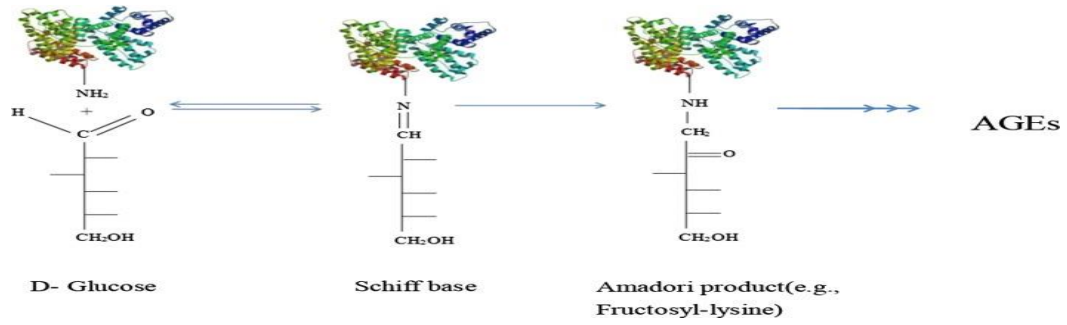
Bu nedenle, kanıt, standardizasyon ve sonuçlar açısından değerlendirdiğimizde GA, fruktozamine göre bazı avantajlara sahiptir. Ancak, GA henüz birçok ülkede rutin olarak kullanılmamaktadır. Gelecekte yapılan çalışmalar ve elde edilen verilerle GA'nın birçok ülkede rutin kullanıma geçmesi beklenmektedir.

2.11.2. Glikozile albüminin oluşumu

Serum albümini, uzun yarı ömrü nedeniyle translasyon sonrası modifikasyonlara, özellikle glikasyona karşı oldukça hassastır. 59 lizin ve 24 arginin kalıntısı dahil olmak üzere 85 glikasyon bölgesi vardır (Zendjabil, 2020).

Glikasyon, glikoz ve diğer şekerlerin serum proteinlerinin lizin ve arginin kalıntılarıyla enzimatik olmayan reaksiyonlarla bağlandığı bir süreçtir (Anguizola ve ark., 2013). Bu karmaşık süreç üç aşamadan oluşur: başlangıç, ara ve geç. Başlangıç aşamasında Schiff bazı denilen aldimin oluşur. Ara aşamada bu ürün daha kararlı bir ketoamine dönüşür (Amadori ürünü). Son aşamada ise oksidasyon ve çapraz bağlanma sonucu geri döndürülemez yüksek ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGE) oluşur (Dozio ve ark., 2017; Şekil 2.7.).

AGE'lerin oluşumu, diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının güvenilir bir belirtecidir (Raghav ve Ahmad, 2014).



Şekil 2.7. Glikozile albümin ve AGE oluşumu

Maillard reaksiyonu Şekil 2.7.'de şematik olarak gösterilmiştir. Glikasyonun ilk aşamasında, bir indirgeyici şeker ile plazma proteinlerinin polipeptit zincirinde bulunan serbest bir amin grubu arasındaki reaksiyon sonucunda Schiff bazı oluşur ve ardından bir yeniden düzenleme ile Amadori ürünü elde edilir. İlerleyen aşamalarda, Schiff bazının ve Amadori ürünlerinin bozunması ve şeker oksidasyon süreçleri, AGE'lerin öncülleri olarak bilinen reaktif dikarbonil bileşiklerinin oluşumundan sorumludur.

2.11.3. GA'nın laboratuvar ölçümü

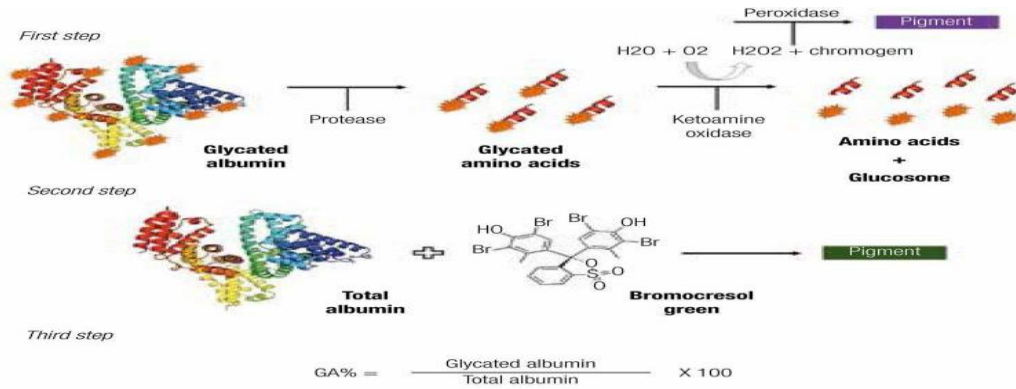
Serum ve plazmada fruktozaminin değerlendirilmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir; en yaygın olanı, alkali koşullarda indirgeyici bir madde olarak fruktozaminin nitroblue tetrazolyum (NBT) boyasını formazana indirgediği kolorimetrik analizdir (Armbruster, 1987).

GA, iyon değişimli yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), boronat afinitesi kromatografisi, immünolojik analizler, tiyobarbiturik asitle kolorimetrik yöntem ve proteinaz ve ketamin oksidaz kullanan enzimatik yöntemlerle ölçülebilir, ancak bu yöntemler çoğu laboratuvarın rutininde mevcut değildir (Vernon Roohk ve Zaidi, 2008).

2002 yılında Kouzuma ve arkadaşları, hızlı ve otomatik analizörlere uygun bir enzimatik GA kantifikasyon yöntemi geliştirmiştir. Bu yöntem, Japonya ve Asya'da hızla yaygınlaşmış ve İtalya'da quantILab Glikatlı Albümin kitinin piyasaya sürülmesiyle Avrupa'da da kullanılabilir hale gelmiştir. Yöntem, enzimatik kolorimetrik reaksiyonlara dayanmaktadır ve albümin spesifik proteinaz ile ketoamin oksidaz enzimlerini kullanarak glike albümin düzeylerini belirlemektedir. Glike

albümin, proteinaz ile glike aminoasidlere dönüşmekte ve oluşan hidrojen peroksit kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Sonuçlar, glikozlanmış/toplam albümin oranı olarak ifade edilmektedir. Bromkrezol yeşili (BCG) ile ölçülen serum albüminine oranlanan GA düzeyleri, özellikle düşük albümin seviyelerinde hatalı sonuçlar verebilmektedir. Bu durumu önlemek için bromkrezol moru (BCP) yöntemi geliştirilmiş olup, daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Kouzuma ve ark., 2002). Yeni enzimatik metodoloji “Lucica GA-L” (Asahi Kasei Pharma Corporation, Tokyo, Japonya) tekrarlanabilirlik, doğruluk ve A1C ile iyi bir korelasyon göstermiştir (Paroni ve ark., 2007). Benzer metodolojiler diğer üreticiler tarafından da kullanılmış ve % GA seviyelerini belirlemek için matematik denklemleri uygulanmıştır. Altı klinik kimya analizöründe yapılan çok merkezli bir çalışmada, quantILab Glikatlı Albümin testinin doğrusallık alanı %7,3 ila %84,7 arasında olup, değişkenlik düşük ($\leq \%1,6$) ve analizörler arasında yüksek korelasyon katsayıları (0,996 ila 0,998) gözlemlenmiştir (Palaria ve ark., 2017).

GA tayininin prensibi Şekil 2.8.’da verilmiştir. Buna göre birinci adımda Glikozlanmış amino asitler, albümin-spesifik bir proteaz ile GA molekülünden serbest bırakılır. Ketoamin oksidaz enzimi serbest amino asitlerle glukozuna ayırır. Bu son ürün Amadori reaksiyonunun bir ara ürünüdür. Oluşan pigment, örnekteki GA miktarıyla orantılıdır. İkinci adımda plazma albümini, BCG ile asidik bir ortamda reaksiyona girerek toplam albümin konsantrasyonuna bağlı olarak renkli bir bileşik oluşturur. Üçüncü adımda da GA yüzdesi, bir önceki iki reaksiyonun verileri dikkate alınarak matematiksel bir hesaplamayla elde edilir.



Şekil 2.8. GA tayini için enzimatik reaksiyon

2.11.4. GA kullanımının sınırlamaları

GA düzeyleri, yalnızca plazma glikoz değil, albümin metabolizmasından da etkilenir. Anemi veya varyant hemoglobinden etkilenmese de hipertiroidizm, hipotiroidizm, karaciğer sirozu gibi durumlarda GA kullanımı yanıltıcı olabilir ve kaçınılmalıdır. Yaş, obezite, inflamatuvar durumlar, sigara içme ve hipertrigliseridemi de GA seviyelerini etkileyebilir (Furusyo ve Hayashi, 2013). Tablo 2.5.'da anormal albümin metabolizmasına yol açan hastalıklarda GA'nın anormal değerler gösterdiği görülmektedir.

Tablo 2.5. GA düzeylerinin yanlış olma olasılığı olan durumlar

GA Düzeyleri	Durumlar
Yüksek	Albümin metabolizmasında azalma, Hipotiroidizm, Karaciğer sirozu, Zayıflama
Düşük	Albümin metabolizmasında artış, Hipertiroidizm, Glukokortikoidlerin uygulanması, Cushing sendromu, Nefrotik sendrom, Obezite, sigara, Hiperürisemi, Hipertrigliseridemi, Alkolsüz yağlı karaciğer (NAFLD), Yenidoğanlar/bebekler, Yenidoğan diyabeti mellitusu

2.11.5. Hamilelikte GA kullanımı

GA, hamilelikte kısa dönem plazma glikozunu yansıttığı için HbA1c yerine glisemik kontrol göstergesi olarak uzun zamandır önerilmektedir. Gebelik sırasında HbA1c iki fazlı bir değişim gösterir: Plazma glikoz seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak birinci trimesterden ikinci trimestere düşer ve muhtemelen demir eksikliğine bağlı olarak ikinci trimesterden üçüncü trimestere kadar tekrar yükselir (Koga, 2014). Phelps ve arkadaşlarının 1983 yılında yayınladığı rapora göre, 377 diyabetsiz gebe kadında

gebelik sırasında HbA1c değerlerinde değişiklikler gözlemlenmiş ve HbA1c değerlerinin gebeliğin 24. haftasında iki fazlı değişikliklerle en düşük seviyede olduğu belirtilmiştir.

Benzer şekilde, Japon Diyabet ve Gebelik Derneği'nin (JSDP) bir raporunda, 574 normal gebe kadında yapılan analiz raporuna göre; Japon normal gebe kadınlarda HbA1c ve GA değerleri için referans aralıkları sırasıyla %4,4 ila %5,7 ve %11,5 ila %15,7 idi (Hiramatsu ve ark., 2012). Çalışmanın sonuçlarına göre, demir eksikliğinin HbA1c değerleri üzerindeki etkilerinin hamile kadınlarda anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, hamile kadınlarda kanama olmadan artan demir ihtiyacı nedeniyle demir eksikliği gelişebilmesi ve demir eksikliğinin HbA1c üzerinde etkilerinin olabilmesidir.

HbA1c'nin aksine, GA demir eksikliğinden etkilenmez ve orta vadeli bir glisemik belirteç olarak, diyabetli hamile kadınların daha sıkı glisemik kontrolü sürdürmesine yardımcı olabilir. Bu da fetal ve maternal komplikasyon riskini azaltabilir. Hashimoto ve arkadaşlarının DM'li hamile Japon kadınlarda yürüttükleri prospektif bir çalışmada, ferritin düzeyleri ve transferin saturasyonuna ters olarak, hamileliğin sonunda HbA1c'de önemli bir artış gözlenmiştir. Öte yandan, GA bu süre boyunca hamileliğin karakteristik fizyolojik değişikliklerinden etkilenmediği için stabil kalmıştır (Hashimoto ve ark., 2010).

JSDP raporuna göre, gebeliğin sonunda GA değeri %15,8 veya daha yüksek olan grupta yenidoğan komplikasyonları (hipoglisemi, polisitemi ve solunum bozukluğu) ve yüksek doğum ağırlıklı (LGA) bebeklerin sıklığı belirgin şekilde daha yüksektir (Koga, 2014). HbA1c ile bu komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu nedenle, GA ölçümü perinatal komplikasyonların önlenmesinde yararlıdır. Ayrıca, GA, yenidoğanlarda diabetes mellitus'un izlenmesi için de uygun bir biyobelirteçtir. Olumsuz maternal ve fetal sonuçları azaltmak için GA veya fruktozamin ölçümü, gebelik diyabetinde HbA1c'ye göre avantajlar sunar.

GA ile OGTT arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla da çeşitli hasta grupları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Pan ve arkadaşlarının anormal 50 g oral glikoz tarama testine sahip 713 hamile Çinli kadınla yaptığı çalışmada, HbA1c ve GA ölçümleri yapılmış ve GA'nın 0 ve 120 dakikalık kan glikozuyla bağımsız olarak ilişkili olduğu rapor edilmiştir (J. Pan ve ark., 2013). Khan ve arkadaşları, 165 gebe kadında serum

fruktozaminini ölçmüş ve fruktozaminin yüksek riskli bireyleri OGTT yapmadan belirlemede etkili olabileceğini saptamıştır (Khan ve ark., 2007). Bu bulgulara tezat oluşturacak şekilde, Li ve arkadaşları tarafında 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada 161 gebe kadında fruktozamin seviyelerini ölçerek bu biyobelirtecini anormal glikoz toleransı açısından daha yüksek risk taşıyan hastaları belirlemede faydalı olabileceğini ancak OGTT sonuçlarıyla zayıf korelasyona sahip olması nedeniyle erken gebelik döneminde gestasyonel diyabeti tahmin etmek için uygun olmadığını bildirmiştir.

Çeşitli çalışmalar, fizyolojik ve patolojik süreçlerde HbA1c'deki değişimlerin alternatif bir glisemik indeks belirteci olan glikozlanmış serum protein testi gibi testlere yönelmeyi gerektirdiğini göstermiştir. Özellikle gebelerde yapılan çalışmalarda GA'nın GDM tanı koydurmadaki etkinliğinin yanı sıra kısa süreli glisemik düzey hakkında verdiği bilgi maternal ve fetal komplikasyonlar içinde erken dönem yol gösterici olduğu ortaya koyulmuştur. Ancak, GA şu an Japonya, Çin, Kore gibi asya ülkelerinde kullanılmaya başlanmış olsa da henüz birçok ülkede rutin olarak kullanılmamaktadır. Gelecekte yapılan çalışmalar ve elde edilen verilerle GA'nın birçok ülkede rutin kullanıma geçmesi beklenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun olarak yürütülmüş ve Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 17.05.2024 tarihli ve 147 sayılı onay alınarak başlatılmıştır. Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2024-26-61-108 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

Çalışmaya, 1 Ocak 2023 – 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, 18–45 yaş aralığında, belirlenen kriterlere uyan 213 gebe dahil edilmiştir. Bu bireylerin geriye dönük laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan gebelerin tamamı, 24–28. gebelik haftalarında 75 g OGTT yaptırmış olan bireylerdir. Bu kişilerden 109'u, 11–14. gebelik haftalarında; 104'ü ise 16–20. gebelik haftalarında SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvurmuş ve kan örneği vermiştir.

OGTT sonuçlarına göre; 11–14. haftalarda başvuran 39 gebeye GDM tanısı konulmuş, 70'ine ise konulmamıştır. 16–20. haftalarda başvuranlardan 34'ü GDM tanısı almış, 70'i almamıştır.

Serum GA düzeyleri ölçülen hastalar, laboratuvar bilgi yönetim sisteminde (LBYS) yer alan OGTT sonuçlarına göre GDM tanısı alanlar (hasta grubu) ve almayanlar (kontrol grubu) olarak sınıflandırılmıştır.

Bu doğrultuda çalışmaya alınan bireyler dört gruba ayrılmıştır:

Grup 1: 11–14. Hafta GDM Negatif (n:70): 11–14. haftada kontrol amaçlı başvuran ve OGTT sonucunda GDM tanısı almayan gebeler.

Grup 2: 11–14. Hafta GDM Pozitif (n:39): 11–14. haftada kontrol amaçlı başvuran ve 24–28. haftada yapılan OGTT sonucunda GDM tanısı alan gebeler.

Grup 3: 16–20. Hafta GDM Negatif (n:70): 16–20. haftada kontrol amaçlı başvuran ve OGTT sonucunda GDM tanısı almayan gebeler.

Grup 4: 16–20. Hafta GDM Pozitif (n:34): 16–20. haftada kontrol amaçlı başvuran ve OGTT sonucunda GDM tanısı alan gebeler.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışmada, 24. gebelik haftasından önce SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvurup kan örnekleri laboratuvarımıza gönderilen bireylerin artan serum numuneleri kullanılmıştır. Bu kan örnekleri, Nüve marka NF1200 model santrifüj cihazında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktarılmış ve -80°C'de çalışma anına kadar saklanmıştır.

Hastaların takiplerinde rutin olarak yapılan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), albümin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, insülin ve c-peptid düzeyleri, SEAH Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckman Coulter (AU5800) otoanalizör cihazında çalışılmış; sonuçlar laboratuvar bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Çalışmada kullanılan biyokimyasal, hematolojik ve hormon analizleri ile GA ölçümü aşağıdaki cihazlar ve yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Biyokimyasal parametrelerimiz olan serum üre, kreatinin, ALT, AST, glukoz ve albümin düzey analizleri, spektrofotometrik prensibe dayalı olarak çalışan Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) tam otomatik biyokimya analizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tam kan sayımı parametreleri olarak Hb, hemotokrit (HTC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit (PLT), beyaz kan hücresi (WBC), kırmızı kan hücresi (RBC), kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (RDW) tayini, 5 diferansiyelli tam kan hücresi sayımı yapabilen, lazer saçılımı ve reaktif floresans teknolojisine dayalı LED Flow Cell yöntemiyle Mindray BC-6000 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) hematoloji analizörü ile yapılmıştır.

Hormon parametrelerimiz olan TSH, serbest T3, serbest T4, insülin ve c-peptid düzey analizleri, elektro kemilüminesans immunoassay yöntemiyle çalışan Roche Cobas e801 Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) cihazı kullanılarak yapılmıştır.

GA düzeylerinin tayini için, Hzymes Biotechnology Co., Ltd. (Shanghai, China) tarafından üretilen, enzimatik kolorimetrik analiz prensibine dayalı Hzymes Glycated Albumin Assay Kit kullanılmıştır. Ölçümler, Beckman Coulter AU5800 tam otomatik biyokimya analizörüne kitin insertü doğrultusunda uyarlanarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sırasında kullanılan reaktifler; Reaktif 1 (Gluc-Kit A) ve Reaktif 2 (Gluc-Kit B) olmak üzere iki ayrı solüsyondan oluşmaktadır. Ayrıca standart kalibrasyon ve kalite kontrol örnekleri, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışılmıştır.

Glisemik durum belirteci olarak, tüm hastalara 24–28. gebelik haftalarında 75 g OGTT uygulanmıştır. Rutin testlere ek olarak, ticari olarak temin edilen “Glycated Albumin Assay Kit (Peroxidase Method)” ile GA düzeyleri de aynı otoanalizörde ölçülmüştür.

GA Ölçüm Prensibi:

Seruma spesifik proteazlar eklenerek GA ayrıştırılır, ardından glikolize amino asitler spesifik oksidazlarla glikoaldosteron, amino asitler ve hidrojen peroksit dönüştürülür. Hidrojen peroksit, peroksidaz aracılığıyla 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek kırmızı renkli kinonimin oluşturur. Bu reaksiyon sonucu oluşan absorbands değeri, 546 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.

Albümine Dair Ölçüm Prensibi:

Hasta serumundaki toplam albümin düzeyi, BCG reaktifi ile pH 4.2 ortamında renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan renk değişimi yine 546 nm dalga boyunda ölçülerek albümin düzeyi belirlenir.

Yüzde GA Hesaplaması:

Yüzde GA = (Glike Albümin / Toplam Albümin) × 100 formülü ile hesaplanmıştır.

Elde edilen veriler GDM ile ilişkilendirilerek istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerde ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

3.2.1. Dahil edilme kriterleri

- SEAH Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış kan örneklerine ait artan serum numunesinin mevcut olması,

- 18–49 yaş aralığında gebe kadın olması,
- Daha önceden DM tanısı almamış olması,
- Antidiyabetik ilaç kullanmıyor olması,
- Açlık plazma glukoz düzeyinin <100 mg/dL olması,
- Tiroid fonksiyonlarının normal olması,
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması,
- Serum albümin düzeyinin ≥ 3 g/dL olması,
- Tekil gebelik taşıması,
- Sigara kullanmıyor olması,
- Obezite tanısı bulunmaması,
- İn vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi ile gebe kalmamış olması.

3.2.2. Dışlanma kriterleri

- Daha önce tanı almış DM hastalığı,
- Antidiyabetik ilaç kullanımı,
- Açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dL olması,
- Tiroid, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu varlığı,
- Albümin düzeyinin <3 g/dL olması,
- Şiddetli anemi,
- Çoğul gebelik,
- Sigara kullanımı,
- Obezite,
- IVF yöntemi ile gebe kalma,
- 18 yaş altında veya 49 yaş üstünde olmak,

- Eksik ya da mevcut olmayan serum örneğine sahip olmak.

3.3. GDM Vaka Tanımı

Çalışmada, GDM tanısı için 75 g OGTT'de IADPSG kriterleri esas alınmıştır. Buna göre:

- Açlık glukozu ≥ 92 mg/dL,
- 1. saat glukozu ≥ 180 mg/dL,
- 2. saat glukozu ≥ 153 mg/dL

değerlerinden herhangi birinin veya daha fazlasının yüksek olması durumunda gebeye gestasyonel diyabet tanısı konulmuştur.

Hem tek basamaklı hem de iki basamaklı tanı algoritmaları hastanede kullanılmakta olup, bu çalışmada tek basamaklı IADPSG protokolü esas alınmıştır.

3.4. Kullanılan Malzeme ve Gereçler

- BD Vacutainer Kuru Tüp (BD, New Jersey, ABD)
- BD Vacutainer K2EDTA'lı Tüp (BD, New Jersey, ABD)
- Nüve FR 490 Ultra Derin Dondurucu (Nüve Sanayi Malzemeleri Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye)
- Nüve NF 1200R Soğutmalı Santrifüj (Nüve Sanayi Malzemeleri Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye)
- Eppendorf Ayarlanabilir Mikropipetler: 1–10 μ L, 20–200 μ L, 100–1000 μ L (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya)
- 1.5 mL Eppendorf Tüpü (Liva Slab, Milano, İtalya)
- Roche Cobas e801 Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)
- Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA USA)
- Mindray BC-6000 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China)
- Hzymes Glycated Albumin Assay Kit (Hzymes Biotechnology Co., Ltd., Shanghai, China)

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sayısal veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde; kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda:

- Normal dağılım gösteren bağımsız sayısal değişkenler için bağımsız örneklem t-testi (Student's t-test),
- Normal dağılım göstermeyen bağımsız sayısal değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla:

- Normal dağılan veriler için Pearson korelasyon analizi,
- Normal dağılmayan veriler için Spearman rho korelasyon analizi uygulanmıştır.

GA düzeyinin GDM erken tanısıyla ilişkisini değerlendirmek üzere Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi yapılmıştır. Bu analizde %95 güven aralığı (CI), eğri altı alan (AUC), duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite) ve olabilirlik oranı (Likelihood Ratio-LR) belirlenerek, GA (%) için optimal kestirim (cut-off) değeri saptanmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir (p: anlamlılık düzeyi). İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuza daha önceki gebeliklerinde bilinen GDM tanısı olmayan 213 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 213 gebe, 24–28. gebelik haftasında uygulanan 75 g OGTT sonuçları ile bu test öncesinde SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne ilk başvurdıkları gebelik haftasına göre dört gruba ayrılmıştır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. İlk başvurudaki gebelik haftasına ve OGTT sonuçlarına göre katılımcı dağılımı

Grup	İlk Başvurudaki Gebelik Haftası	OGTT Sonucu	n
Grup 1	11–14	Normal	70
Grup 2	11–14	GDM	39
Grup 3	16–20	Normal	70
Grup 4	16–20	GDM	34
Toplam	—	—	213

Çalışma grubunun yaş özellikleri Tablo 4.2. de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının yaşlarına ait istatistiksel özellikler

Grup	n	Ortlama±SD	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Grup 1	70	29,34±5,13	29	18	40	0,063
Grup 2	39	31,43±6,25	33	19	42	
Grup 3	70	27,88±4,11	28	19	39	
Grup 4	34	29,94±6,00	29,5	28	43	0,089

Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 ile Grup 4 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışma grubumuza daha önceki gebeliklerinde bilinen GDM tanısı olmayan 213 gebe dahil edildi. Bu gebelere 24-28.gebelik haftalarında yapılan 75 g OGTT 'ye göre 73 gebeye GDM tanısı koyulmuştur.

4.1. GDM'li Hastaların Tanımlanması

Çalışmamızın GDM'li hasta grubunu oluşturan gebelerin hangi OGTT kriter ve/veya kriterlerinden tanı aldığını gösteren veriler Tablo 4.3. ve Tablo 4.4. 'dedir.

Grup 2'deki 39 hastadan; 14 tanesinin 0. saat OGTT sonucu, 8 tanesinin 1. saat OGTT sonucu, 4 tanesinin 2. saat OGTT sonucu, 4 tanesinin hem 0.saat ve 1. saat OGTT sonucu, 1 tanesinin 0. saat ve 2. saat OGTT sonucu, 7 tanesinin 1. saat ve 2.saat OGTT sonucu, 1 tanesinin 0. saat,1. saat ve 2. saat OGTT sonucu pozitif gelmiştir (Tablo 4.3.).

Grup 4'teki 34 hastadan; 11 tanesinin 0.saat OGTT sonucu, 9 tanesinin 1. Saat OGTT sonucu, 4 tanesinin 2. Saat OGTT sonucu, 4 tanesinin hem 0.saat ve 1. Saat OGTT sonucu ,1 tanesinin 0. Saat ve 2. Saat OGTT sonucu, 1 tanesinin 1. Saat ve 2.saat OGTT sonucu, 4 tanesinin 0.saat, 1.saat ve 2. Saat OGTT sonucu pozitif gelmiştir. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.3. 11–14. Gebelik haftası GDM'li grubun OGTT verileri

Kriter sayısı	0.dk	60.dk	120.dk	0 ve 60.dk	0 ve 120.dk	60 ve 120.dk	0, 60 ve 120.dk	Toplam hasta sayısı
Tek kriter	14	8	4	-	-	-	-	26
2 kriter	-	-	-	4	1	7	-	12
3 kriter	-	-	-	-	-	-	1	1
Toplam								39

Tablo 4.4. 16–20. Gebelik haftası GDM'li grubun OGTT verileri

Kriter sayısı	0.dk	60.dk	120.dk	0. ve 60.dk	0. ve 120.dk	60. ve 120.dk	0., 60. ve 120.dk	Toplam hasta sayısı
Tek kriter	11	9	4	-	-	-	-	24
2 kriter	-	-	-	4	1	1	-	6
3 kriter	-	-	-	-	-	-	4	4
Toplam								34

4.2. Biyokimyasal Analizler

Ölçülen biyokimyasal parametreler için grup 1 ile grup 2'nin ve grup 3 ile grup 4'ün hesaplanan değerler ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

WBC ve glukoz düzeyleri Grup 2 de Grup 1'e göre yüksek saptanırken (sırasıyla $p:0,015$; $p<0,001$), albumin düzeyi Grup 1 de Grup 2 ye göre yüksek saptanmıştır ($p:0,043$). Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Grup 3 ve Grup 4 arasında parametreler karşılaştırıldığında ise; Htc, RBC düzeyi, glukoz ve TSH düzeyi Grup 4 de Grup 3'e göre yüksek saptanırken (sırasıyla; $p:0,02$, $p:0,016$, $p<0,001$, $p:0,004$), Serbest T4 düzeyi ve GFR ise Grup 3 de Grup 4'e göre daha yüksekti (sırasıyla; $p:0,01$, $p:0,039$). Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Yine Grup 1 ve Grup 2 arasında glisemik durum belirteçleri karşılaştırıldığında; OGTT 0. saat, OGTT 1. saat, OGTT 2. saat, GA, GA (%), insülin ve c-peptit düzeyleri Grup 2 de Grup 1'e göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p:0,005$). HbA1c düzeyinde ise gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Grup 3 ve Grup 4 arasında glisemik durum belirteçleri karşılaştırıldığında ise; OGTT 0.saat, OGTT 1. saat, OGTT 2. saat, GA, GA (%) düzeyleri Grup 4 de Grup 3'e göre yüksek saptanırken (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$); HbA1c, insülin ve c-peptit düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçlerine ait değerler ve istatistiksel sonuçlar

Parametreler	Grup 1 (n=70)	Grup 2 (n=39)	p Değeri	Grup 3 (n=70)	Grup 4 (n=34)	p Değeri
Yaş	29,34 ± 5,13	31,43 ± 6,25	0,063	27,88 ± 4,11	29,94 ± 6,00	0,089
Glukoz (mg/dl)	81 ± 6,63	88,57 ± 9,42	<0,001	80,29 ± 7,44	88,81 ± 7,59	<0,001
Üre (mg/dl)	15,22 ± 4,46	15,2 ± 3,61	0,723	15,07 ± 4,54	17,18 ± 6,61	0,058
Kreatinin (mg/dl)	0,47 ± 0,08	0,47 ± 0,07	0,788	0,53 ± 0,5	0,53 ± 0,17	0,111
GFR	138,63 ± 13,13	134,26 ± 10,1	0,073	140,71 ± 13,24	136,12 ± 20,13	0,039
ALT (U/L)	13,74 ± 6,66	14,5 ± 7,36	0,457	13,02 ± 6,01	14,9 ± 6,63	0,085
AST (U/L)	17,74 ± 4,8	18,05 ± 6,48	0,687	17,17 ± 4,05	20,09 ± 7,42	0,127
T3 (ng/L)	3,25 ± 0,73	2,91 ± 0,38	0,123	3,37 ± 0,45	3,09 ± 0,65	0,082
T4 (ng/dL)	1,11 ± 0,17	1,03 ± 0,25	0,039	2,37 ± 0,32	1 ± 0,22	0,01
TSH (mIU/L)	1,57 ± 1,01	1,65 ± 0,71	0,218	1,68 ± 1,16	2,55 ± 1,5	0,004
Hb (g/dL)	11,93 ± 1,09	12,21 ± 1,06	0,269	11,76 ± 1,13	12,26 ± 1,14	0,102
HTC (%)	36,35 ± 2,97	37,57 ± 3,38	0,055	36,11 ± 3,2	37,72 ± 3,37	0,02
MCV (fl)	88,34 ± 5,76	88,99 ± 5,71	0,429	88,15 ± 6,53	88,52 ± 5,97	0,75
PLT (K/uL)	254,07 ± 61,76	239,6 ± 68,87	0,267	270,68 ± 61,4	250,91 ± 67,06	0,138
WBC (K/uL)	9,03 ± 2,04	10,12 ± 2,43	0,015	9,9 ± 3,06	9,82 ± 2,66	0,899
RDW (%)	14,35 ± 2,2	14,22 ± 1,12	0,552	14,28 ± 1,82	14,07 ± 1,25	0,931
RBC (M/uL)	4,09 ± 0,44	4,21 ± 0,38	0,189	4,07 ± 0,37	4,27 ± 0,39	0,016
OGTT 0. Saat (mg/dL)	79,87 ± 5,63	93,3 ± 12,51	<0,001	79,28 ± 6,19	95,48 ± 18,22	<0,001
OGTT 1. Saat (mg/dL)	120,63 ± 26,71	174,47 ± 36,7	<0,001	115,32 ± 25,89	180,4 ± 48,33	<0,001
OGTT 2. Saat (mg/dL)	100,09 ± 21,24	135,5 ± 35,34	<0,001	98,39 ± 19,63	135,02 ± 39,74	<0,001
Hba1c (%)	4,95 ± 0,36	5,06 ± 0,63	0,707	5,01 ± 0,33	5,15 ± 0,4	0,721
Albumin (g/L)	37,90 ± 1,81	37,12 ± 2,07	0,043	35,17 ± 2,1	35,09 ± 2,49	0,865
GA (g/L)	4,14 ± 0,82	6,07 ± 0,57	<0,001	3,71 ± 0,659	5,88 ± 0,68	<0,001
GA %	10,92 ± 2,1	16,4 ± 1,64	<0,001	10,56 ± 1,68	16,88 ± 2,69	<0,001
İnsülin (µg/mL)	13,66 ± 15,69	24,89 ± 22,5	<0,001	32,32 ± 50,42	20,8 ± 19,52	0,884
C-peptit (ng/mL)	2,41 ± 1,63	3,36 ± 2,18	0,005	3,4 ± 2,49	3,65 ± 2,08	0,19

Aynı karşılaştırma Grup 2 ve Grup 4 arasında yapıldığında; Sadece glukoz, TSH ve albumin düzeyleri Grup 4 de Grup 2'ye göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla; p<0,001, p:0,023, p<0,001) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Grup 2 ve Grup 4'ün biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 2 (mean $\pm$ SD) (n=39)	Grup 4 (mean $\pm$ SD) (n=34)	p Değeri
Yaş	31,43 $\pm$ 6,25	29,94 $\pm$ 6,00	0,229
Glukoz (mg/dl)	88,57 $\pm$ 9,42	88,81 $\pm$ 7,59	<0,001
Üre (mg/dl)	15,2 $\pm$ 3,61	17,18 $\pm$ 6,61	0,185
Kreatinin (mg/dl)	0,47 $\pm$ 0,07	0,53 $\pm$ 0,17	0,270
GFR	134,26 $\pm$ 10,1	136,12 $\pm$ 20,13	0,833
ALT (U/L)	14,5 $\pm$ 7,36	14,9 $\pm$ 6,63	0,682
AST (U/L)	18,05 $\pm$ 6,48	20,09 $\pm$ 7,42	0,191
T3 (ng/L)	2,91 $\pm$ 0,38	3,09 $\pm$ 0,65	0,844
T4 (ng/dL)	1,03 $\pm$ 0,25	1 $\pm$ 0,22	0,738
TSH (mIU/L)	1,65 $\pm$ 0,71	2,55 $\pm$ 1,5	0,023
Hb (g/dL)	12,21 $\pm$ 1,06	12,26 $\pm$ 1,14	0,973
Htc (%)	37,57 $\pm$ 3,38	37,72 $\pm$ 3,37	0,849
MCV (fl)	88,99 $\pm$ 5,71	88,52 $\pm$ 5,97	0,488
PLT (K/uL)	239,6 $\pm$ 68,87	250,91 $\pm$ 67,06	0,484
WBC (K/uL)	10,12 $\pm$ 2,43	9,82 $\pm$ 2,66	0,620
RDW (%)	14,22 $\pm$ 1,12	14,07 $\pm$ 1,25	0,509
RBC (M/uL)	4,21 $\pm$ 0,38	4,27 $\pm$ 0,39	0,513
OGTT 0. Saat (mg/dL)	93,3 $\pm$ 12,51	95,48 $\pm$ 18,22	0,778
OGTT 1. Saat (mg/dL)	174,47 $\pm$ 36,7	180,4 $\pm$ 48,33	0,969
OGTT 2. Saat (mg/dL)	135,5 $\pm$ 35,34	135,02 $\pm$ 39,74	0,999
Hba1c (%)	5,06 $\pm$ 0,63	5,15 $\pm$ 0,4	0,840
Albumin (g/L)	37,12 $\pm$ 2,07	35,09 $\pm$ 2,49	<0,001
Glike Albumin (g/L)	6,07 $\pm$ 0,57	5,88 $\pm$ 0,68	0,123
GA %	16,4 $\pm$ 1,64	16,88 $\pm$ 2,69	0,525
İnsülin (µg/mL)	24,89 $\pm$ 22,5	20,8 $\pm$ 19,52	0,383
C-peptit (ng/mL)	3,36 $\pm$ 2,18	3,65 $\pm$ 2,08	0,434

Yine Grup 1 ve Grup 3 arasında biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçleri karşılaştırıldığında ise; WBC, albumin, glike albümin, insülin, c-peptit düzeyleri Grup 3 de Grup 1'e göre yüksek saptanırken (sırasıyla; p:0,05, p<0,001, p:0,002, p:0,009, p:0,033), diğer parametreler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Grup 1 ve Grup 3 de biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçleri sonuç değerlendirilmesi

Parametreler	Grup 1 (mean $\pm$ SD) (n=70)	Grup 3 (mean $\pm$ SD) (n=70)	p Değeri
Yaş	29,34 $\pm$ 5,13	27,88 $\pm$ 4,11	0,102
Glukoz (mg/dl)	81 $\pm$ 6,63	80,29 $\pm$ 7,44	0,556
Üre (mg/dl)	15,22 $\pm$ 4,46	15,07 $\pm$ 4,54	0,676
Kreatinin (mg/dl)	0,47 $\pm$ 0,08	0,53 $\pm$ 0,5	0,692
GFR	138,63 $\pm$ 13,13	140,71 $\pm$ 13,24	0,324
ALT (U/L)	13,74 $\pm$ 6,66	13,02 $\pm$ 6,01	0,516
AST (U/L)	17,74 $\pm$ 4,8	17,17 $\pm$ 4,05	0,630
T3 (ng/L)	3,25 $\pm$ 0,73	3,37 $\pm$ 0,45	0,397
T4 (ng/dL)	1,11 $\pm$ 0,17	2,37 $\pm$ 0,32	0,939
TSH (mIU/L)	1,57 $\pm$ 1,01	1,68 $\pm$ 1,16	0,763
Hb (g/dL)	11,93 $\pm$ 1,09	11,76 $\pm$ 1,13	0,310
Htc (%)	36,35 $\pm$ 2,97	36,11 $\pm$ 3,2	0,654
MCV (fl)	88,34 $\pm$ 5,76	88,15 $\pm$ 6,53	0,942
PLT (K/uL)	254,07 $\pm$ 61,76	270,68 $\pm$ 61,4	0,113
WBC (K/uL)	9,03 $\pm$ 2,04	9,9 $\pm$ 3,06	0,050
RDW (%)	14,35 $\pm$ 2,2	14,28 $\pm$ 1,82	0,801
RBC (M/uL)	4,09 $\pm$ 0,44	4,07 $\pm$ 0,37	0,770
OGTT 0. Saat (mg/dL)	79,87 $\pm$ 5,63	79,28 $\pm$ 6,19	0,320
OGTT 1. Saat (mg/dL)	120,63 $\pm$ 26,71	115,32 $\pm$ 25,89	0,231
OGTT 2. Saat (mg/dL)	100,09 $\pm$ 21,24	98,39 $\pm$ 19,63	0,525
Hba1c (%)	4,95 $\pm$ 0,36	5,01 $\pm$ 0,33	0,545
Albumin (g/L)	37,90 $\pm$ 1,81	35,17 $\pm$ 2,1	<0,001
Glike Albumin (g/L)	4,14 $\pm$ 0,82	3,71 $\pm$ 0,659	0,002
GA %	10,92 $\pm$ 2,1	10,56 $\pm$ 1,68	0,918
İnsülin (μ g/mL)	13,66 $\pm$ 15,69	32,32 $\pm$ 50,42	0,009
C-peptit (ng/mL)	2,41 $\pm$ 1,63	3,4 $\pm$ 2,49	0,033

Ayrıca tüm gruplar arası biyokimyasal ve glisemik indeks parametreleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır.

Parametreler arasında saptanan pozitif ve negatif korelayona ait korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılık düzeyleri (p) Resim 4.1.'te görülmektedir.

Tüm gruplar arasında biyokimyasal ve glisemik indeks parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Analiz kapsamında OGTT'nin farklı zaman dilimlerindeki ölçümleri (0., 1. ve 2. saat) ile çeşitli biyokimyasal ve hematolojik göstergeler arasındaki r ve p incelenmiştir.

Elde edilen bulgulara göre pozitif korelasyonlar şu şekilde belirlenmiştir: OGTT 0. saat ile glukoz ve RBC; OGTT 1. saat ile yaş, glukoz, Hb, Htc ve OGTT 0. Saat; OGTT 2. saat ile yaş, glukoz, Hb, Htc, OGTT 0. ve 1. Saat; HbA1c ile üre ve WBC; GA (%) ile yaş, glukoz, üre, kreatinin, OGTT 0. saat, 1. saat, 2. saat ve GA; c-peptit ile glukoz, ALT, RDW, OGTT 0. saat ve 1. saat; insülin ile glukoz, RDW, OGTT 0.saat, 1. saat ve c-peptit düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Negatif korelasyonlar ise şu şekilde saptanmıştır: OGTT 0. saat ile GFR, OGTT 1. saat, 2. saat, GFR ve T4; HbA1c ile Hb; GA (%) ile GFR ve PLT; c-peptit ile T4 ve albümin; insülin ile T4 ve albümin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon belirlenmiştir. Parametreler arasındaki tüm pozitif ve negatif korelasyonlara ait r ve p değerleri Resim 4.1.'te sunulmuştur.

Resim 4.1. Tüm gruplarda biyokimyasal ve glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar

		Yaş	Glukoz	Üre	Kreatinin	ALT	AST	GFR	T3	T4	TSH	HGB	HTC	MCV	PLT	WBC	RDW	RBC	OGTT 0.SAAT	OGTT 1.SAAT	OGTT 2.SAAT	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA(%)	C-Peptit	İnsülin
Yaş	r	1,000	0.192 ^{***}	0.120	0.164 [*]	0.013	-0.018	-0.568	-0.193	-0.151	0.042	-0.052	-0.051	0.097	-0.128	-0.042	0.005	-0.083	0.065	0.320 ^{***}	0.272 ^{***}	0.130	-0.077	0.225 ^{***}	0.237 ^{***}	0.054	0.028
	p		0.006	0.076	0.019	0.847	0.794	<0.001	0.130	0.033	0.556	0.450	0.461	0.161	0.062	0.541	0.937	0.230	0.347	<0.001	<0.001	0.354	0.262	0.001	0.001	0.454	0.696
Glukoz	r		1,000	0.077	0.194 ^{***}	0.186 ^{***}	0.016	-0.230	-0.109	-0.065	0.078	0.172 [*]	0.174 [*]	0.007	-0.013	-0.007	0.014	0.156 [*]	0.368 ^{***}	0.407 ^{***}	0.230 ^{***}	0.168	-0.079	0.360 ^{***}	0.354 ^{***}	0.210 ^{***}	0.184 [*]
	p			0.271	0.006	0.008	0.815	0.001	0.401	0.367	0.280	0.013	0.012	0.925	0.854	0.917	0.842	0.025	<0.001	<0.001	0.001	0.228	0.260	<0.001	<0.001	0.003	0.010
Üre	r			1,000	0.348 ^{***}	0.030	0.081	-0.299	-0.289	0.075	0.106	-0.064	-0.042	-0.072	0.031	-0.011	-0.015	0.006	0.108	0.010	0.079	0.293 [*]	-0.116	0.112	0.140 [*]	0.098	0.059
	p				<0.001	0.669	0.245	<0.001	0.023	0.298	0.138	0.364	0.544	0.303	0.658	0.876	0.828	0.932	0.124	0.893	0.275	0.035	0.098	0.108	0.045	0.179	0.420
Kreatinin	r				1,000	0.167 [*]	0.026	-0.826	-0.159	0.098	0.018	0.027	0.096	-0.022	-0.051	-0.098	0.076	0.071	0.099	0.095	0.041	0.190	-0.102	0.145 [*]	0.153 [*]	0.141	0.086
	p					0.017	0.710	<0.001	0.216	0.175	0.807	0.698	0.172	0.753	0.468	0.164	0.280	0.314	0.162	0.187	0.573	0.178	0.149	0.039	0.029	0.053	0.239
ALT	r					1,000	0.574 ^{***}	-0.167	0.019	0.045	0.043	0.151 [*]	0.189 ^{***}	-0.062	0.095	0.053	0.064	0.194 ^{***}	0.041	0.049	0.096	-0.008	0.107	0.070	0.032	0.184 [*]	0.139
	p						<0.001	0.018	0.880	0.528	0.544	0.030	0.006	0.374	0.176	0.447	0.361	0.005	0.559	0.491	0.181	0.956	0.127	0.319	0.652	0.010	0.053
AST	r						1,000	0.004	0.048	0.029	0.119	0.004	0.009	0.065	0.033	-0.026	0.067	-0.020	-0.037	-0.045	0.006	-0.084	0.137	0.126	0.082	-0.002	0.006
	p							0.956	0.711	0.684	0.096	0.959	0.897	0.354	0.638	0.711	0.335	0.779	0.599	0.526	0.934	0.556	0.050	0.071	0.239	0.977	0.937
GFR	r							1,000	0.199	-0.006	-0.031	-0.032	-0.087	0.021	0.106	0.054	-0.085	-0.099	-0.149	-0.288	-0.220	-0.268	0.112	-0.248	-0.268	-0.137	-0.087
	p								0.121	0.937	0.673	0.652	0.220	0.765	0.136	0.447	0.233	0.164	0.036	<0.001	0.002	0.057	0.116	<0.001	<0.001	0.063	0.235
T3	r								1,000	0.362 ^{***}	-0.294	-0.015	0.010	-0.330	-0.001	-0.085	0.258 [*]	0.284 [*]	0.025	-0.194	-0.126	-0.175	-0.058	-0.233	-0.245	-0.119	-0.068
	p									0.004	0.019	0.906	0.940	0.008	0.991	0.509	0.041	0.024	0.848	0.138	0.339	0.486	0.654	0.067	0.055	0.372	0.609
T4	r									1,000	-0.189	0.151 [*]	0.137	-0.163	0.112	-0.118	-0.062	0.196 ^{***}	-0.104	-0.296	-0.197	-0.056	0.101	-0.103	-0.132	-0.252	-0.289
	p										0.008	0.034	0.054	0.022	0.116	0.097	0.384	0.006	0.148	<0.001	0.007	0.703	0.160	0.148	0.064	0.001	<0.001
TSH	r										1,000	0.008	0.025	0.124	0.030	0.161 [*]	-0.091	-0.062	0.086	0.139	0.102	0.048	-0.152	0.100	0.138	0.017	0.002
	p											0.911	0.726	0.081	0.679	0.024	0.202	0.385	0.233	0.056	0.166	0.745	0.033	0.162	0.054	0.823	0.984
HGB	r											1,000	0.939 ^{***}	0.299 ^{***}	-0.029	0.007	-0.283	0.588 ^{***}	0.109	0.165 [*]	0.169 [*]	-0.294	-0.012	0.058	0.055	0.052	0.046
	p												<0.001	<0.001	0.672	0.924	<0.001	<0.001	0.116	0.019	0.017	0.035	0.860	0.404	0.425	0.467	0.519
HTC	r												1,000	0.207 ^{***}	0.051	0.000	-0.192	0.691 ^{***}	0.119	0.164 [*]	0.151 [*]	-0.152	-0.024	0.109	0.107	0.087	0.084
	p												0.002	0.462	0.996	0.005	<0.001	0.085	0.020	0.033	0.281	0.734	0.114	0.122	0.223	0.243	
MCV	r													1,000	-0.273	-0.043	-0.614	-0.446	-0.099	0.066	0.051	-0.250	0.125	0.043	0.011	-0.044	-0.041
	p														<0.001	0.535	<0.001	<0.001	0.153	0.352	0.473	0.073	0.070	0.532	0.870	0.538	0.565
PLT	r														1,000	0.258 ^{***}	0.048	0.193 [*]	-0.026	-0.112	-0.055	0.227	0.062	-0.135	-0.136	0.050	0.089
	p															<0.001	0.483	0.005	0.707	0.114	0.438	0.105	0.374	0.049	0.048	0.484	0.216
WBC	r															1,000	-0.031	0.016	0.031	0.102	0.093	0.579 ^{***}	-0.058	-0.074	-0.067	0.070	0.099
	p																0.659	0.811	0.658	0.148	0.191	<0.001	0.399	0.285	0.336	0.333	0.167
RDW	r																1,000	0.277 ^{***}	0.037	-0.046	-0.061	0.109	-0.125	0.032	0.051	0.204 [*]	0.237 ^{***}
	p																	<0.001	0.594	0.518	0.394	0.443	0.071	0.647	0.458	0.004	0.001
RBC	r																	1,000	0.193 ^{***}	0.133	0.124	0.020	-0.092	0.092	0.112	0.121	0.119
	p																		0.005	0.059	0.081	0.886	0.183	0.184	0.105	0.092	0.097
OGTT 0.SAAT	r																		1,000	0.409 ^{***}	0.276 ^{***}	0.138	-0.009	0.480 ^{***}	0.461 ^{***}	0.195 ^{***}	0.172 [*]
	p																			<0.001	<0.001	0.328	0.902	<0.001	<0.001	0.006	0.016
OGTT 1.SAAT	r																			1,000	0.563 ^{***}	0.090	-0.087	0.522 ^{***}	0.531 ^{***}	0.170 [*]	0.155 [*]
	p																				<0.001	0.528	0.221	<0.001	<0.001	0.020	0.034
OGTT 2.SAAT	r																			1,000	-0.077	-0.078	0.374 ^{***}	0.377 ^{***}	0.126	0.100	
	p																					0.590	0.275	<0.001	<0.001	0.089	0.175
HbA1c	r																						-0.051	0.020	0.028	-0.010	0.029
	p																						0.716	0.884	0.843	0.947	0.841
Albumin	r																						1,000	0.106	-0.167	-0.204	-0.211
	p																							0.123	0.015	0.004	0.003
Glike Albumin	r																							1,000	0.956 ^{***}	0.043	0.018
	p																								<0.001	0.547	0.798
GA(%)	r																								1,000	0.101	0.082
	p																									0.158	0.251
C-Peptit	r																									1,000	0.926 ^{***}
	p																										<0.001
İnsülin	r																										1,000
	p																										

Dipnot: Korelasyon analizleri, verilerin normal dağılım göstermesi nedeniyle Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirilmiştir. r değeri, parametreler arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü; p değeri ise bu ilişkinin istatistiksel anlamlılığını belirtmektedir. Analizlerde p <0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm gruplarda sadece glisemik indeks parametreleri korelasyon analizine bakıldığında, glukoz düzeyleri OGTT'nin 0., 1. ve 2. saat ölçümleri ile GA, GA (%), c-peptid ve insülin düzeyleriyle anlamlı ve pozitif ilişki göstermiştir.

OGTT 1. saat ayrıca OGTT 2. saat, GA, GA (%), c-peptid ve insülin düzeyleriyle pozitif ilişki göstermiştir. Buna ek olarak, GA ile GA (%) arasında da pozitif korelasyonlar bulunmuştur. C-peptid ve insülin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır.

Öte yandan, albumin düzeyleri GA (%), c-peptid ve insülin ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Parametreler arasındaki tüm pozitif ve negatif korelasyonlara ait r ve p değerleri Tablo 4.8.'da sunulmuştur.

Tablo 4.8. Tüm gruplarda sadece glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar

		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albümin	Glike Albumin	GA (%)	C- Peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	0,368**	0,407**	,230**	0,168	-0,079	0,360**	0,354**	0,210**	0,184*
	p		<0,001	<0,001	0,001	0,228	0,26	<0,001	<0,001	0,003	0,01
OGTT 0.saat	r		1	0,409**	0,276**	0,138	-0,009	0,480**	0,461**	0,195**	0,172*
	p			<0,001	<0,001	0,328	0,902	<0,001	<0,001	0,006	0,016
OGTT 1.saat	r			1	0,563**	0,09	-0,087	0,522**	0,531**	0,170*	0,155*
	p				<0,001	0,528	0,221	<0,001	<0,001	0,02	0,034
OGTT 2.saat	r				1	-0,077	-0,078	0,374**	0,377**	0,126	0,1
	p					0,59	0,275	<0,001	<0,001	0,089	0,175
HbA1c	r					1	-0,051	0,02	0,028	-0,01	0,029
	p						0,716	0,884	0,843	0,947	0,841
Albumin	r						1	0,106	-0,167*	-0,204**	-0,211**
	p							0,123	0,015	0,004	0,003
Glike Albumin	r							1	0,956**	0,043	0,018
	p								<0,001	0,547	0,798
GA (%)	r								1	0,101	0,082
	p									0,158	0,251
C-Peptit	r									1	0,926**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

Grup 1'de yapılan glisemik indeks parametreleri korelasyon analizinde, glukoz ile HbA1c düzeyleri; OGTT 1. saat ile OGTT 2. saat düzeyleri; GA ile GA (%) ve c-peptid ile insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Buna karşın, GA (%)

ile glukoz, OGTT 0., 1. ve 2. saat, c-peptid, insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Grup 1’de glisemik indeks parametreleri arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar

Grup1		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA (%)	C- Peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	-0,024	0,208	0,013	0,519*	-0,125	-0,012	0,041	0,175	0,103
	p		0,844	0,091	0,914	0,027	0,31	0,923	0,737	0,166	0,417
OGTT 0.saat	r		1	0,111	0,188	0,186	0,144	-0,036	-0,109	0,06	0,063
	p			0,366	0,121	0,46	0,238	0,772	0,371	0,635	0,617
OGTT 1.saat	r			1	0,413**	0,116	-0,222	0,042	0,162	0,023	0,011
	p				<0,001	0,645	0,066	0,733	0,185	0,857	0,933
OGTT 2.saat	r				1	0,077	-0,084	0,002	0,064	0,079	0,114
	p					0,762	0,491	0,986	0,603	0,532	0,366
HbA1c	r					1	-0,033	-0,126	-0,128	0,23	0,286
	p						0,896	0,619	0,613	0,375	0,265
Albumin	r						1	0,207	-0,16	-0,168	-0,21
	p							0,086	0,186	0,176	0,09
Glike Albumin	r							1	0,914**	-0,144	-0,14
	p								<0,001	0,247	0,277
GA (%)	r								1	-0,032	-0,01
	p									0,797	0,934
C-Peptit	r									1	0,895**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

Grup 2’de yapılan glisemik indeks parametreleri korelasyon analizinde, glukoz ile c-peptit ve insülin; GA ile GA (%) ve c-peptit ile insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Buna karşılık, albumin düzeyleri ile GA (%) arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur.

GA (%) ile glukoz, OGTT 0., 1. ve 2. saat, c-peptit, insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Grup 2’de glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar

Grup 2		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA (%)	C- Peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	0,288	0,1	0,109	-0,18	0,126	0,038	-0,079	0,355*	0,357*
	p		0,093	0,581	0,551	0,597	0,465	0,826	0,646	0,037	0,035
OGTT 0.saat	r		1	0,126	-0,259	-0,111	0,055	0,158	0,139	0,317	0,298
	p			0,472	0,139	0,761	0,742	0,343	0,407	0,06	0,078
OGTT 1.saat	r			1	0,298	0,079	-0,125	0,242	0,255	0,147	0,144
	p				0,087	0,828	0,473	0,162	0,14	0,415	0,425
OGTT 2.saat	r				1	-0,304	-0,056	0,253	0,254	0,069	0,109
	p					0,393	0,753	0,149	0,147	0,709	0,554
HbA1c	r					1	0,451	-0,501	-0,533	-0,141	-0,346
	p						0,164	0,116	0,091	0,679	0,297
Albumin	r						1	0,125	-0,476**	0,147	0,114
	p							0,449	0,002	0,386	0,501
Glike Albumin	r							1	0,785**	0,006	0,001
	p								<0,001	0,97	0,999
GA (%)	r								1	-0,077	-0,089
	p									0,65	0,601
C-Peptit	r									1	0,949**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

Grup 3’te yapılan glisemik indeks parametreleri korelasyon analizinde, glukoz ile OGTT 1. saat; OGTT 0. saat ile OGTT 1. ve 2. saat; GA ile GA (%) ve c-peptid ile insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Öte yandan, albumin düzeyleri ile GA (%) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

GA (%) ile glukoz, OGTT 0., 1. ve 2. saat, c-peptid, insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Grup 3'te glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar

Grup 3		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA (%)	C- Peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	0,212	0,298*	-0,13	0,11	-0,112	-0,007	0,058	0,152	0,149
	p		0,08	0,014	0,294	0,664	0,36	0,952	0,635	0,233	0,245
OGTT 0.saat	r		1	0,251*	0,273*	0,223	-0,019	0,01	-0,034	-0,006	-0,027
	p			0,041	0,025	0,374	0,876	0,99	0,785	0,96	0,835
OGTT 1.saat	r			1	0,201	0,156	-0,087	0,014	0,06	0,001	0,021
	p				0,102	0,551	0,489	0,911	0,634	0,996	0,872
OGTT 2.saat	r				1	-0,131	-0,027	-0,09	-0,095	-0,029	-0,044
	p					0,617	0,83	0,469	0,45	0,827	0,737
HbA1c	r					1	-0,277	0,012	0,076	-0,122	-0,162
	p						0,266	0,963	0,764	0,653	0,549
Albumin	r						1	0,148	-0,338**	-0,173	-0,2
	p							0,225	0,005	0,178	0,12
Glike Albumin	r							1	0,853**	-0,244	-0,23
	p								<0,001	0,054	0,069
GA (%)	r								1	-0,144	-0,121
	p									0,266	0,351
C-Peptit	r									1	0,915**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

Grup 4'te yapılan glisemik indeks parametreleri korelasyon analizinde, OGTT 1. saat ile OGTT 2. saat; GA ile GA (%) ve c-peptid ile insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Albumin düzeyleri ile GA (%) ve OGTT 0. saat düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 4.12.).

GA (%) ile glukoz, OGTT 0., 1. ve 2. saat, c-peptid, insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.12. Grup 4'te glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar

Grup 4		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA (%)	C-Peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	0,247	0,11	0,171	-0,537	-0,243	0,111	0,177	-0,216	-0,096
	p		0,165	0,563	0,374	0,272	0,173	0,537	0,325	0,252	0,606
OGTT 0.saat	r		1	0,132	-0,177	0,667	-0,387	-0,012	0,169	0,304	0,34
	p			0,478	0,35	0,148	0,024	0,945	0,34	0,096	0,057
OGTT 1.saat	r			1	0,384*	0,058	-0,055	0,053	0,054	0,251	0,175
	p				0,036	0,913	0,769	0,775	0,772	0,198	0,365
OGTT 2.saat	r				1	-0,116	-0,001	0,117	0,022	0,067	-0,057
	p					0,827	0,994	0,537	0,909	0,739	0,772
HbA1c	r					1	0,232	-0,031	-0,029	-0,319	0,359
	p						0,658	0,953	0,957	0,538	0,553
Albumin	r						1	0,015	-0,452	-0,285	-0,352
	p							0,934	0,007	0,12	0,048
Glike Albumin	r							1	0,848**	-0,151	-0,167
	p								<0,001	0,418	0,361
GA (%)	r								1	-0,075	-0,061
	p									0,688	0,741
C-Peptit	r									1	0,925**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

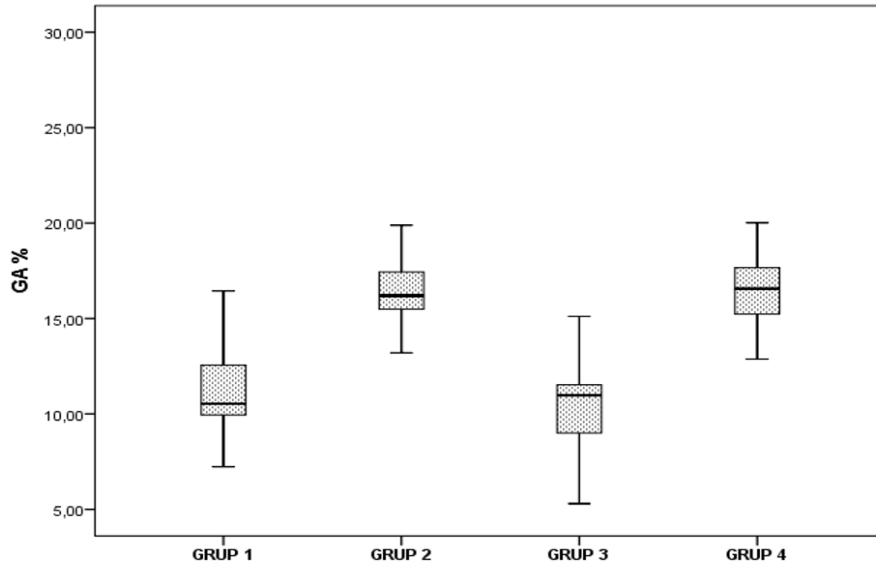
Grup 2 ile Grup 4 arasında yapılan glisemik indeks parametreleri korelasyon analizinde, OGTT 0. saat ile c-peptid; OGTT 1. saat ile OGTT 2. saat; GA ile GA (%) ve c-peptit ile insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler saptanmıştır. Albumin düzeyleri ile GA (%) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.13.).

GA (%) ile glukoz, OGTT 0., 1. ve 2. saat, c-peptid, insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 4.13. Grup 2 ile Grup 4 arasında glisemik indeks parametreleri arasındaki korelasyonlar

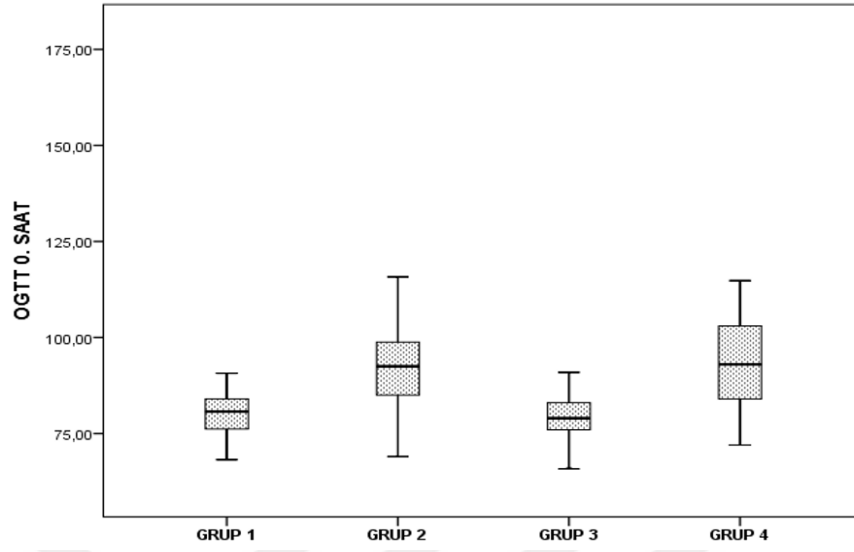
Grup 2 ve Grup 4		Glukoz	OGTT 0.saat	OGTT 1.saat	OGTT 2.saat	HbA1c	Albumin	Glike Albumin	GA(%)	C-peptit	İnsülin
Glukoz	r	1	0,232	0,079	0,142	-0,293	-0,012	0,056	0,034	0,142	0,161
	p		0,057	0,539	0,275	0,254	0,923	0,647	0,781	0,259	0,197
OGTT 0.saat	r		1	0,14	-0,24	0,189	-0,122	0,068	0,128	0,312*	0,288*
	p			0,262	0,056	0,484	0,305	0,57	0,284	0,01	0,017
OGTT 1.saat	r			1	0,359**	0,038	-0,059	0,143	0,143	0,195	0,157
	p				0,004	0,888	0,637	0,251	0,252	0,133	0,224
OGTT 2.saat	r				1	-0,201	-0,035	0,182	0,17	0,06	0,029
	p					0,456	0,786	0,149	0,178	0,65	0,827
HbA1c	r					1	0,289	-0,149	-0,199	-0,155	-0,176
	p						0,261	0,568	0,444	0,553	0,515
Albumin	r						1	0,123	-0,447**	-0,085	-0,021
	p							0,299	<0,001	0,493	0,867
Glike Albumin	r							1	0,796**	-0,077	-0,062
	p								<0,001	0,53	0,613
GA(%)	r								1	-0,073	-0,106
	p									0,554	0,387
C-peptit	r									1	0,933**
	p										<0,001
İnsülin	r										1
	p										

Gruplara göre GA (%) düzeylerinin dağılımı Şekil 4.1.'da verilmiştir.



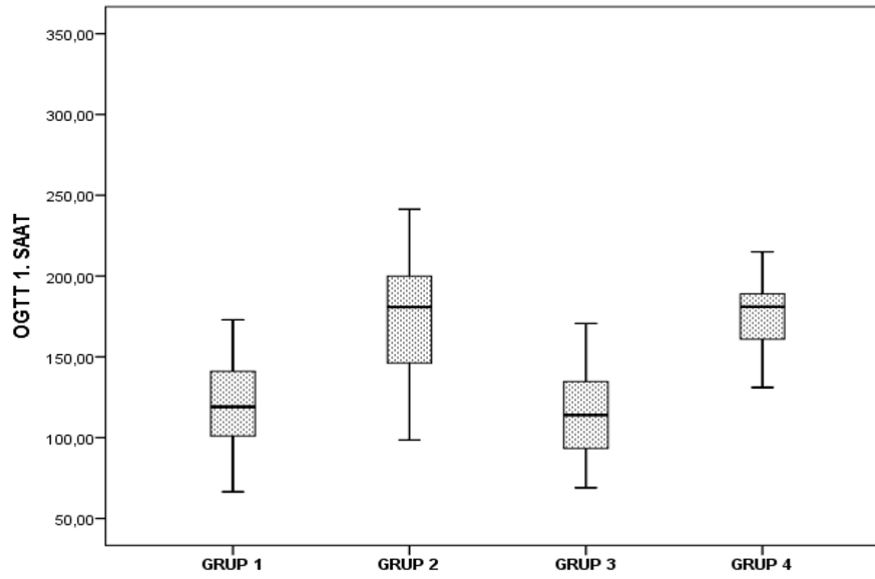
Şekil 4.1. Gruplara göre GA (%) düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre OGTT 0.saat düzeylerinin dağılımı Şekil 4.2.'da verilmiştir.



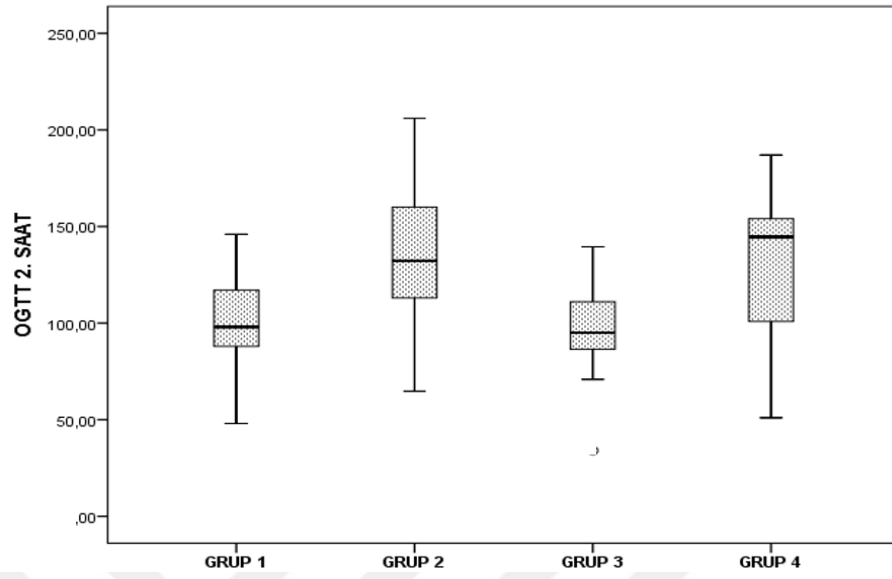
Şekil 4.2. Gruplara göre OGTT 0.saat düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre OGTT 1.saat düzeylerinin dağılımı Şekil 4.3.'da verilmiştir.



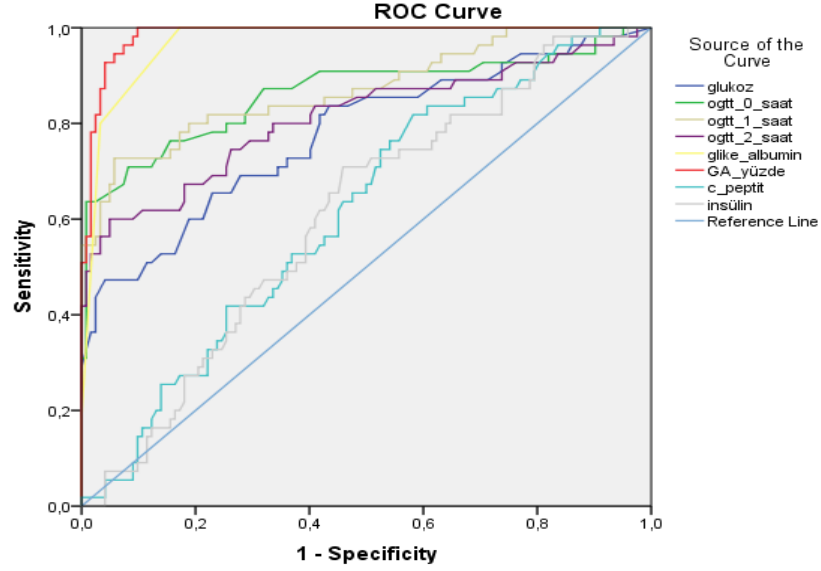
Şekil 4.3. Gruplara göre OGTT 1.saat düzeylerinin dağılımı

Gruplara göre OGTT 2.saat düzeylerinin dağılımı Şekil 4.4.'da verilmiştir.



Şekil 4.4. Gruplara göre OGTT 2.saat düzeylerinin dağılımı

Çalışma kapsamında incelediğimiz tüm bireylerin glisemik indeks parametrelerinin GDM için ROC analizi şekil 4.5. 'da ifade edilmiştir.



Şekil 4.5. Tüm bireylerin glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi

GDM takibi ve tanısı açısından önemli olduğu düşünülen parametrelerin tüm gruplar için kestirim değerleri, AUC, LR, %95 CI, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.14.'de sunulmuştur.

Tablo 4.14. Tüm bireyler için GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları

Belirteç	ROC – AUC	%95 CI	p*
Glukoz	0,777	0,698 – 0,856	<0,001
OGTT 0. saat	0,863	0,793 – 0,933	<0,001
OGTT 1. saat	0,872	0,809 – 0,934	<0,001
OGTT 2. saat	0,812	0,734 – 0,890	<0,001
Glike Albumin	0,969	0,948 – 0,991	<0,001
GA (%)	0,985	0,972 – 0,998	<0,001
C-peptit	0,614	0,529 – 0,699	0,015
İnsülin	0,607	0,521 – 0,694	0,022

GDM ön tanısı için glukoz düzeyinin optimal kestirim noktası 84,05 mg/dL olup, %69 duyarlılık ve %69 özgüllük ile AUC değeri 0,777 (%95 CI 0,698–0,856) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (LR +: 2,22).

OGTT 0. saat için optimal kestirim noktası 83,8 mg/dL, %78 duyarlılık, %77 özgüllük ve AUC 0,863 (%95 CI 0,793–0,933) olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (LR+: 3,39).

OGTT 1. saat için optimal kestirim noktası 140,65 mg/dL olup, %80 duyarlılık, %79 özgüllük ve AUC 0,872 (%95 CI 0,809–0,934) değerleri elde edilmiştir ($p<0,001$) (LR+: 3,8).

OGTT 2. saat için kestirim noktası 112,75 mg/dL, %74 duyarlılık, %73 özgüllük ve AUC 0,812 (%95 CI 0,734–0,890) olarak belirlenmiştir ($p<0,001$) (LR+: 2,74).

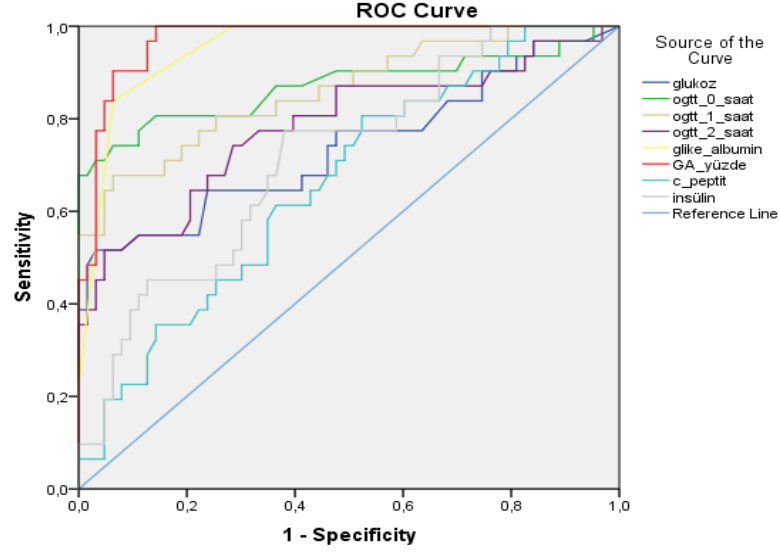
GA için optimal kestirim noktası 5,5 mg/dL olup, %80 duyarlılık, %96 özgüllük ve AUC 0,969 (%95 CI 0,948–0,991) değerleri saptanmıştır ($p<0,001$) (LR+: 20).

GA (%) için ise kestirim noktası %13,59 olarak bulunmuş, %94 duyarlılık, %94 özgüllük ve AUC 0,985 (%95 CI 0,972–0,998) değerleri elde edilmiştir ($p<0,001$) (LR+: 15,6).

C-peptit düzeyi için kestirim noktası 2,41 ng/mL, %56 duyarlılık, %56 özgüllük ve AUC 0,614 (%95 CI 0,529–0,699) olarak belirlenmiştir ($p=0,015$) (LR+: 1,27).

İnsülin düzeyi için kestirim noktası 12,55 μ g/mL, %60 duyarlılık, %59 özgüllük ve AUC 0,607 (%95 CI 0,521–0,694) olarak saptanmıştır ($p=0,022$) (LR+: 1,46).

Çalışma kapsamında incelediğimiz 11-14. gebelik haftasında bakılan glisemik indeks parametrelerinin GDM için ROC analizi şekil 4.6. 'de ifade edilmiştir.



Şekil 4.6. 11-14. hafta glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi

GDM takibi ve tanısı açısından önemli olduğu düşünülen parametrelerin 11-14. gebelik haftası kestirim değerleri, AUC, LR, %95 CI, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.15.'de sunulmuştur.

Tablo 4.15. 11-14. hafta GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları

Belirteç	ROC – AUC	%95 CI	p*
Glukoz	0,739	0,619 – 0,858	<0,001
OGTT 0. saat	0,871	0,776 – 0,966	<0,001
OGTT 1. saat	0,860	0,775 – 0,945	<0,001
OGTT 2. saat	0,783	0,674 – 0,891	<0,001
Glike Albumin	0,952	0,914 – 0,991	<0,001
GA (%)	0,970	0,941 – 0,999	<0,001
C-peptit	0,661	0,548 – 0,775	0,011
İnsülin	0,716	0,608 – 0,824	0,001

GDM ön tanısı için glukoz düzeyinin optimal kestirim noktası 83,85 mg/dL olup, %64 duyarlılık ve %61 özgüllük ile AUC değeri 0,739 (%95 CI 0,619–0,858) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (LR+: 1,64).

OGTT 0. saat için optimal kestirim noktası 84,1 mg/dL, %80 duyarlılık, %82 özgüllük ve AUC 0,871 (%95 CI 0,776–0,966) olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (LR+: 4,44).

OGTT 1. saat için kestirim noktası 142,5 mg/dL, %77 duyarlılık, %77 özgüllük ve AUC 0,860 (%95 CI 0,775–0,945) olarak belirlenmiştir ($p<0,001$) (LR+: 3,34).

OGTT 2. saat için optimal kestirim noktası 112,75 mg/dL olup, %74 duyarlılık, %71 özgüllük ve AUC 0,783 (%95 CI 0,674–0,891) olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (LR+: 2,55).

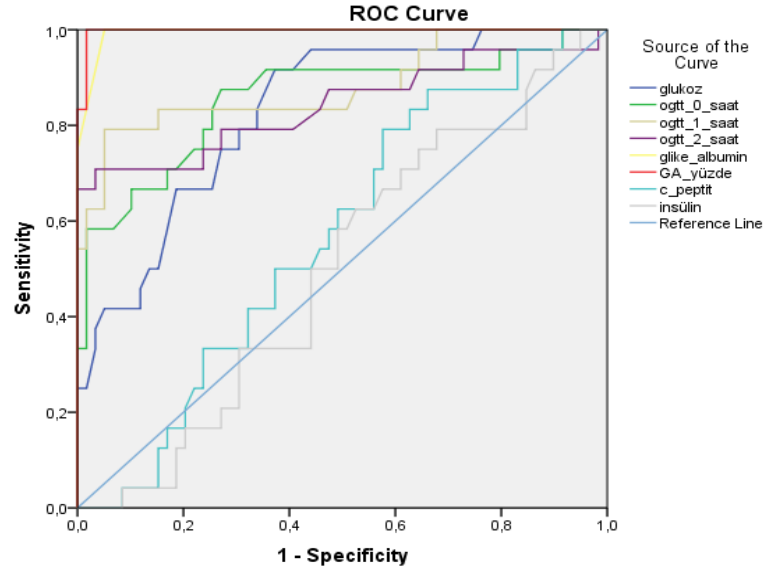
GA için kestirim noktası 5,5 mg/dL, %83 duyarlılık, %93 özgüllük ve AUC 0,952 (%95 CI 0,914–0,991) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (LR+: 11,85).

GA (%) için optimal kestirim noktası %13,61 olup, %90 duyarlılık, %90 özgüllük ve AUC 0,970 (%95 CI 0,941–0,999) değerleri elde edilmiştir ($p<0,001$) (LR+: 9).

C-peptit düzeyinin kestirim noktası 2,22 ng/mL, %61 duyarlılık, %61 özgüllük ve AUC 0,661 (%95 CI 0,548–0,775) olarak saptanmıştır ($p:0,011$) (LR+: 2,1).

İnsülin düzeyinin kestirim noktası 12,25 µg/mL, %64 duyarlılık, %65 özgüllük ve AUC 0,716 (%95 CI 0,608–0,824) olarak belirlenmiştir ($p:0,001$) (LR+: 1,82).

Çalışmada incelenen 16-20. gebelik haftasında bakılan glisemik indeks parametreleri ile GDM için yapılan ROC analizi Şekil 4.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. 16-20. hafta glisemik indeks belirteçlerine ait ROC eğrisi

GDM takibi ve tanısı açısından önemli olduğu düşünülen parametrelerin 16-20. hafta için kestirim değerleri, AUC, LR, %95 CI, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.16.'de sunulmuştur.

Tablo 4.16. 16-20. hafta için GDM ön tanısında kullanılan parametrelerin kestirim değerleri, AUC, duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralıkları

Belirteç	ROC – AUC	%95 CI	P*
Glukoz	0,829	0,736 – 0,921	<0,001
OGTT 0. saat	0,856	0,753 – 0,958	<0,001
OGTT 1. saat	0,882	0,787 – 0,976	<0,001
OGTT 2. saat	0,842	0,728 – 0,956	<0,001
Glike Albumin	0,994	0,983 – 0,999	<0,001
GA (%)	0,997	0,991 – 0,999	<0,001
C-peptit	0,567	0,440– 0,694	0,34
İnsülin	0,500	0,369 – 0,630	0,99

GDM ön tanısı için glukoz düzeyinin optimal kestirim noktası 84,9 mg/dL olup, %75 duyarlılık ve %72 özgüllük ile AUC değeri 0,829 (%95 CI 0,736–0,921) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (LR+: 2,58).

OGTT 0. saat için optimal kestirim noktası 83,35 mg/dL, %75 duyarlılık, %76 özgüllük ve AUC 0,856 (%95 CI 0,753–0,958) olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (LR+: 3,1).

OGTT 1. saat için kestirim noktası 142,9 mg/dL, %83 duyarlılık, %84 özgüllük ve AUC 0,882 (%95 CI 0,787–0,976) olarak belirlenmiştir ($p<0,001$) (LR+: 5,18).

OGTT 2. saat için optimal kestirim noktası 111 mg/dL olup, %75 duyarlılık, %74 özgüllük ve AUC 0,842 (%95 CI 0,728–0,956) olarak saptanmıştır ($p<0,001$). (LR+: 2,88)

GA için kestirim noktası 4,5 mg/dL, %99 duyarlılık, %94 özgüllük ve AUC 0,994 (%95 CI 0,983–0,999) olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (LR+: 16,5).

GA (%) için optimal kestirim noktası %13,98 olup, %95 duyarlılık, %98 özgüllük ve AUC 0,997 (%95 CI 0,991–0,999) değerleri elde edilmiştir ($p<0,001$) (LR+: 42,5).

C-peptit düzeyi için kestirim noktası 2,9 ng/mL, %54 duyarlılık, %54 özgüllük ve AUC 0,567 (%95 CI 0,440–0,694) olarak saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,34$) (LR+: 1,17).

İnsülin düzeyi için kestirim noktası 13,95 μ g/mL olup, %50 duyarlılık, %50 özgüllük ve AUC 0,500 (%95 CI 0,369–0,630) ile anlamlılık taşımamıştır ($p:0,99$) (LR+: 1).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelikte artan insülin direnci ve fizyolojik glukoz intoleransı GDM gelişimi için zemin hazırlar. GDM'nin anne ve fetus üzerinde ciddi kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir. GDM'nin erken tanısı, tedaviye zamanında başlanarak bu riskleri azaltmak açısından önemlidir. GDM tanı kriterleri NDDG, ADA ve IADPSG kriterlerini içerir (Agarwal, 2015). SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği GDM tanı kriteri olarak IADPSG kriterlerini kullanmaktadır. GDM tanısı için rutinde 24–28. gebelik haftaları arasında yapılan 75 g OGTT ile uygulanmaktadır. Rutinde kullanılan 75 g OGTT; açlık gerekliliği, mide bulantısı yapması gibi yan etkiler ve gebeler için zahmetli, zaman alıcı olması ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle klinikte uygulama güçlükleri oluşturabilmektedir. Bu nedenle daha hızlı, daha kolay uygulanabilir ve gebelik fizyolojisinden minimum etkilenen alternatif belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. GA, son 2–3 haftalık glisemik durumu yansıtan, insülin direnci ile korele ve HbA1c'ye göre gebelikte fizyolojik değişikliklerden daha az etkilenen bir parametre olarak öne çıkmaktadır (Freitas ve ark., 2017). Özellikle gebelik gibi fizyolojik olarak hızlı glisemik değişimlerin gözlemlendiği dönemlerde; açlık gerektirmeyen, daha hızlı sonuç veren ve kısa dönem glisemik değişiklikleri hassas şekilde yansıtan bir parametre olması bakımından potansiyel bir alternatif olarak dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, gebeliğin erken dönemlerinde ölçülen GA düzeyleri ile GDM tanısı arasındaki olası ilişki incelenmiş ve mevcut literatürle karşılaştırılmıştır. Ayrıca, GA'nın GDM tanısındaki erken dönem tanısal değeri değerlendirilmiş; OGTT'nin tamamlayıcısı veya alternatif bir araç olarak klinik kullanıma uygunluğu analiz edilmiştir.

Toplam 213 gebe olgu, OGTT sonuçlarına göre dört farklı grupta değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel hipotezi, gebeliğin 11–14. ile 16–20. haftalarında ölçülen GA düzeylerinin gestasyonel diyabet gelişimini öngörmeye etkin bir belirteç olabileceğidir. Erken gebelik dönemlerinde alınan serum örneklerinde GA düzeyleri analiz edilmiş olup, elde edilen bulgular OGTT sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir.

1979'da Dolhofere ve Weiland, serum GA düzeylerinin diyabetik hastalarda arttığını bildiren ilk kişilerdi. 1987'de Winocour ve arkadaşları serum GA düzeylerinin diyabetli hastalarda HbA1c ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve GA o zamandan beri DM hastalığını izleme için ek bir klinik parametre olarak önerilmiştir (Zendjabil, 2020). Takahashi ve arkadaşları, GA'nın Japon diyabetik hastalarda tedavi sırasında kısa süreli glisemik varyasyonları izlemek için yararlı bir belirteç olabileceğini bildirmiştir (Takahashi ve ark., 2007). Japon popülasyonunda yürütülen başka bir çalışmada da GA'nın hem tip 1 hem de tip 2 diabet hastalarında HbA1c'den daha iyi bir glisemik kontrol belirteci olabileceğini göstermişlerdir (Yoshiuchi ve ark., 2008). Shima ve arkadaşları, 302 yetişkinde diyabet taraması için HbA1c, fruktozamin ve GA kullanmış; GA ve HbA1c'nin diyabet riski olanları belirlemede etkili, fruktozaminin ise etkisiz olduğunu belirlemişlerdir (Shima ve ark., 1989). Furusyo ve ekibinin Japonya'da 1575 kişiyle yaptığı toplum temelli çalışmada da GA'nın diyabet taraması için yararlı olduğu raporlanmış ve %15,5 üzeri GA değerinin, erken evre diyabetin tanısında kabul edilebilir doğruluk sağladığı (AUC: 0,91; duyarlılık ve özgüllük: 0,83) bildirilmiştir (Furusyo ve ark., 2011). Selvin ve arkadaşları, 1799 sağlıklı bireyden oluşan bir popülasyonda GA (%) için referans sınırlarını belirlemişler; GA (%)'nin %2,5 ve %97,5 persentillerini sırasıyla %10,7 ve %15,1 olarak raporlamışlardır (Selvin ve ark., 2018). Kouzuma ve arkadaşları normal glikoz toleransına sahip gebe olmayan Amerika popülasyonunda yaptıkları çalışmada GA referans aralığının %11,9-15,8 olduğunu bildirmiştir (Kouzuma ve ark., 2002).

Hem sağlıklı hem de GDM tanılı gebelerde çeşitli haftalarda yapılan birtakım çalışmalarda mevcuttur. Japon Diyabet ve Gebelik Derneği'nin (JSDP) bir raporunda, 574 normal gebe kadında yapılan analizler, HbA1c değerlerinin gebeliğin ikinci trimesterinde düştüğünü ve ardından üçüncü trimesterde yükseldiğini ve GA değerlerinin üçüncü trimester boyunca kademeli olarak azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir (Hiramatsu ve ark., 2012). Hiramatsu ve arkadaşları sağlıklı hamile kadınlarda HbA1c ve GA (%) için referans aralıklarını ve farklı gebelik dönemlerinde bunların karıştırıcılarını bildiren ilk kişilerdir ve toplam 574 kadında belirlenen referans aralıkları HbA1c için %4,5-5,7 ve GA (%) için %11,5-15,7 olarak tanımlamışlardır (Hiramatsu ve ark., 2012). Zhu ve ark. tarafından HbA1c'nin gebeliğin ortasında azaldığı, gebeliğin son dönemlerinde ise arttığı bulunmuş ve bu

durum, gebelik sırasında demir eksikliği anemisinin gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. HbA1c'nin ortalama 2–3 aylık glisemik durumu göstermesi, hızlı değişiklikleri geç yansıtması, fizyolojik hemodilüsyon ve artan eritrosit dönüşümü gibi gebelikte ilgili faktörlerden etkilenmesi göz önüne alındığında; bu testin gebelikte erken tanı açısından sınırlı kalmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir (J. Zhu ve ark., 2017). Phelps ve arkadaşları 377 diyabetsiz gebe kadında gebelik sırasında HbA1c değerlerinde değişiklikler bildirmiş ve HbA1c değerlerinin gebeliğin 24. haftasında iki fazlı değişikliklerle en düşük seviyede olduğunu göstermiştir (Phelps ve ark., 1983). Buna karşın daha sonraki yıllarda GDM'da GA değerlerini inceleyen bir çalışmada, serum albüminine bağlanarak glikozilasyona uğradığı için GA'nın fizyolojik değişikliklerden daha az etkilendiği gösterilmiştir (J. Pan ve ark., 2013). Literatürde bunlara benzer şekilde GA'nın HbA1c'den üstün olduğunu gösteren çok sayıda güncel çalışma mevcuttur (Huh ve ark., 2018; Kodama ve ark., 2025).

Çalışmamızın analizleri sonucunda 11–14. gebelik haftasında değerlendirilen GDM tanısı almamış Grup 1 ile 24–28. haftada OGTT sonucu ile GDM tanısı almış Grup 2 karşılaştırıldığında, GA (%) düzeylerinin Grup 2'de anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. 11–14. gebelik haftasında GDM tanısı alan grupta ortalama GA (%) değeri %16,4 iken, tanı almayan grupta bu değer %10,92 olarak kaydedilmiştir. Aynı zamanda Grup 2'de C-peptid ve insülin gibi insülin direncini yansıtan parametrelerde de anlamlı artış gözlemlenmiştir. HbA1c düzeyleri açısından ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

16–20. gebelik haftasında değerlendirilen ve OGTT sonucu negatif olan Grup 3 ile GDM tanısı alan Grup 4 karşılaştırıldığında, benzer şekilde Grup 4'te GA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu dönemde GDM tanısı alan olgularda ortalama GA (%) seviyesi %16,88 iken, GDM negatif grubunda bu değer %10,56 olarak tespit edilmiştir. Aynı zaman aralığında HbA1c seviyeleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. GDM tanısı almış grup 2 ile grup 4 GA (%) düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde edilen bulgular, GA'nın sadece ilk trimesterde değil, aynı zamanda ikinci trimesterin başında da GDM açısından ayırt edici bir biyobelirteç olabileceğini ve gebelik haftalarına göre belirgin bir değişkenlik göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, grup 1 ile grup 2 ve grup 3 ile grup 4 arasında HbA1c düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık izlenmemiştir; bu durum, literatürde HbA1c düzeylerinin GDM tanısı ile ilişkilendirilmesinin yetersizliğine ilişkin raporları desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda tüm gebelerin HbA1c değerlerine ulaşamaması ve bu değerlerin gebelik süresince sistematik olarak takip edilmemesi, HbA1c'nin gebelikteki iki fazlı değişimini tam olarak ortaya koyamamış, bu da çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri olmuştur.

GA'nın HbA1c gibi fizyolojik hemodilüsyon ve artan eritrosit dönüşümü gibi gebelikle ilgili faktörlerden etkilenmemesi nedeniyle gebelikte glisemik kontrol için bir izleme endeksi olarak kullanımı önerilmiştir (J. Pan ve ark., 2013). Hiramatsu ve arkadaşları sağlıklı Japon kadınlarda GA (%)'nin normal aralıklarını birinci trimesterde %12,2-16,6, ikinci trimesterde %11,8-15,6 ve üçüncü trimesterde %11,3-15,5 olarak belirtmiştir (Hiramatsu ve ark., 2012). Sağlıklı Çinli gebe kadınlarda GA (%)'nin referans aralığını (RI) belirlemek amacıyla 37'si birinci trimesterde, 152'si ikinci trimesterde ve 132'si üçüncü trimesterde olmak üzere toplam 421 sağlıklı bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada ise GA (%)'nin tahmini RI'ları sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerde %11,26-15,10, %10,04-13,50 ve %9,76-13,09 tespit edilmiştir (Dong ve ark., 2020). Yine bu çalışmada yapılan gözlemlerle, gebelik yaşı arttıkça GA (%) değeri kademeli olarak azalmıştır. Literatürde Japon ve Çin sağlıklı gebe popülasyonunda yapılan çalışmalarda belirtilen trimesterler arası GA (%) düzeyleri ile bizim çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda GDM'li hasta popülasyonumuzda ortalama GA (%) leri literatürde belirlenen referans aralığından daha yüksek olduğu görülmüştür. Sağlıklı gruplarımızda bulduğumuz ortalama GA (%) düzeyleri literatürde belirlenen normal referans aralığındadır. Ayrıca çalışmamızda seçtiğimiz hasta grupları birinci trimester sonu (11-14.hafta) ve ikinci trimester başı (16-20.hafta) olarak seçilmiş olup sistematik şekilde trimester bilgileri vermemektedir. Aynı zamanda bizim çalışmamız bir referans aralığı çalışması olmadığı için literatüre benzer bir verimiz bulunmamaktadır. Sadece çalışmalarda belirlenmiş referans aralıkları ile bizim ortalama GA verilerimiz değerlendirilmiştir.

Hiramatsu ve arkadaşlarının Japon gebelerde yaptığı çalışmada, trimesterler boyunca GA düzeylerinin belirgin değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Bu da GA'nın erken dönem tanı için uygun bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir (Hiramatsu ve ark.,

2012). Ancak bu konuda farklı fikirlerin savunulduğu çalışmalar da vardır. Li ve arkadaşları ile Dong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sağlıklı Çinli hamile kadınlarda gebelik ilerledikçe GA seviyelerinin azaldığını raporladıkları bildirilmiştir. (Agnello ve ark., 2021). Gebelik sırasında serum GA düzeyindeki bu fizyolojik değişiklikler hem sağlıklı gebe kadınlarda hem de GDM tanısı koyulan gebe kadınlarda bildirilmiştir (H. P. Li ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 4 arasında yapılan karşılaştırmada GA (%) düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genel olarak, bunlar gibi benzer çalışmalarda gözlemlenen erken gebelikten geç gebelik dönemine doğru GA (%)'daki azalma, dolaşımdaki glikozun azalması ve gebelik boyunca tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) fizyolojik artışı ile açıklanabileceği ve hem VKİ hem de idrar proteininin, hamilelik sırasında GA seviyelerini etkileyen iki önemli faktör olduğu bildirilmiştir (Freitas ve ark., 2017). Bir başka çalışmada GA konsantrasyonları, yüksek VKİ grubunda (≥ 25 kg/m²) düşük VKİ grubuna (18,5-25 kg/m²) göre çok daha düşük bulunmuştur. GA ayrıca, yüksek idrar proteini olan hamile kadınlarda daha düşük belirlenmiştir (Freitas ve ark., 2017). Güney Afrika'da VKİ <25 kg/m² olanlar için GA (%) sınırları %11,2-15,3; 25-30 kg/m² için %10,5-14,9 ve VKİ > 30 kg/m² için %10,0-14,6 olarak belirlenmiştir (Zendjabil, 2020). Selvin ve arkadaşlarının 1799 sağlıklı bireyden oluşan bir popülasyonda yaptıkları çalışmada ise GA'nın VKİ, obezite, sigara içme, yaş, cinsiyet ve ırk gibi faktörlerden etkilendiği raporlanmıştır (Selvin ve ark., 2011). Selvin ve arkadaşları ayrıca DM'siz 1.376 ve DM'li 343 kişiyi analiz etmiş ve hem GA'nın hem de HbA1c'nin siyahlarda beyazlara kıyasla ve düşük VKİ'li bireylerin ise yüksek VKİ'lilere göre önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuştur (Selvin ve ark., 2011). Farklı etnik gruplarda GA yorumlamasıyla ilgili az kanıt vardır. Ancak, daha yüksek VKİ'ye sahip kişilerde GA seviyesinin azalmasının altında yatan mekanizma hala bilinmemektedir. Bir hipotez, kronik inflamasyonla ilişkili negatif akut faz proteinlerinin GA'nın azalmasına yol açmış olabileceğidir (Koga ve ark., 2007). Hem diyabetli hem de diyabetsiz popülasyonda böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle eGFR azaldığında GA düzeyinin ters orantılı olarak arttığı bildirilmiş ve gebelik ilerledikçe, fizyolojik olarak yükselen eGFR'nin GA'nın azalmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Duan ve ark., 2017).

Bizim çalışmamızda yaş ile GA (%) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ek olarak gruplar arasında da anlamlı yaş farkı saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan gebelerin boy bilgisine ulaşamadığı için VKİ hesaplanamamıştır. Bundan dolayı çalışmamızda yaş ve VKİ'nın gebelik haftalarında GA düzeylerine olan etkisi belirlenememiştir. Yine çalışmamızda gebelik haftalarına göre yapılan karşılaştırmada GFR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca GFR ile GA düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde de anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Japon Diyabet ve Gebelik Derneği'nin Japonya Glike Albümin Çalışma Grubu'nun bir raporuna göre, yenidoğan komplikasyonlarının ve iri bebeklerin sıklıkları, gebeliğin sonunda GA (%) değeri %15,8 veya daha yüksek olan grupta, GA (%) değeri %15,8'den düşük olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek raporlanmıştır (Koga, 2014). Sugawara ve arkadaşları, 42 Japon diyabetli anne ve bebeklerini retrospektif olarak incelemiş-ve annelerin GA seviyelerinin hipoglisemi, solunum bozuklukları, hipokalsemi, miyokardiyal hipertrofi gibi komplikasyonların olduğu bebeklerde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirdirmiştir (Sugawara ve ark., 2016). Ancak bizim çalışmamızda yer alan hastaların devamlı takibi yapılamadığından dolayı GA düzeyleri ile yenidoğan komplikasyonları arasındaki ilişki analiz edilememiştir.

Pan ve arkadaşları, 24-32 haftalık gebelikte GDM'li kadınları incelemiş ve HbA1c ile karşılaştırıldığında GA'nın insülin salgılanması ve kan basıncından bağımsız olarak açlık ve tokluk glikoz seviyeleriyle daha yakın bir korelasyona sahip olduğunu bildirmiştir (J. Pan ve ark., 2013). Zhu ve arkadaşlarının çalışmalarında, GA'nın özellikle erken trimesterde GDM tanısında HbA1c'den daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (Y. Zhu & Zhang, 2016). Bu da çalışmamızda gruplar arası yapılan karşılaştırmada HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamaması ile örtüşmektedir. Literatürde bundan farklı sonuçlar veren çalışmalarda mevcuttur. Pan ve arkadaşlarının 107 GDM vakası ve 214 sağlıklı katılımcısından 10-14 ve 15-26. gebelik haftalarında toplanan kan örnekleri kullanılarak GA konsantrasyonları ölçüldüğü 15-26 haftalık gebelikte ortalama GA, GDM vaka katılımcılarında kontrol katılımcılarına göre daha düşük olarak saptandığı bildirilmiştir (Cole ve ark., 2024). Yine aynı şekilde Çin popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise gebeliğin 24-28. haftalarında GDM'li ve GDM'siz gebe kadınların GA düzeyleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Dong ve ark.,

2020). Bizim çalışmamızda 11-14. Hafta ve 16-20. haftalarda sağlıklı ve GDM tanılı hastaların GA değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır.

Literatürde bazı çalışmalarda erken gebelikte GA düzeylerinin, GDM gelişimi açısından prediktif olduğu belirtilmiştir (Hsu ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda tüm gruplar arası korelasyon analizinde; GA (%)’nın 0., 1. ve 2. saat glukoz düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermesi, GA (%)’nin OGTT sonuçlarını öngörmeye etkinliğini desteklemektedir ve literatürdeki bu bulgularla paralellik göstermektedir. Ayrıca, glukoz düzeyleri ile OGTT’nin tüm saatlik ölçümlerinde, GA, insülin ve C-peptid arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak GA düzeyi ise HbA1c ile korelasyon göstermemiştir. Bu bulgu, GA (%)’nin bağımsız bir glisemik belirteç olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızın sonuçları GA’nın, OGTT’ye alternatif olmasa da erken dönemde glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yönlendirici olabileceğini düşündürmektedir. OGTT uygulaması zorlu, hasta uyumu düşük ve zaman alıcı bir prosedür olması nedeniyle, GA gibi daha basit biyokimyasal belirteçlerin ön taramada değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle yüksek GA değerine sahip bireylerde OGTT yapılmasının önceliklendirilmesi, kaynakların daha etkin kullanılmasını sağlayabilir ya da OGTT’nin uygulanamadığı veya ertelendiği durumlarda yardımcı test olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda, GA (%)’nin gestasyonel diyabet tanısındaki ayırt edici gücünü ortaya koymak amacıyla ROC analizi yapılmıştır. ROC analizinde, 11-14. haftada GA (%)’nin GDM tanısı için AUC değeri 0,97, 16-20. haftada ise AUC 0,99 olarak hesaplanmıştır. Bu yüksek AUC değerleri, GA (%)’nin GDM tanısında güçlü bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Eşik değerler ise; 11-14. haftada %13,61 (%90 duyarlılık, %90 özgüllük), 16-20. haftada %13,98 (%95duyarlılık, %98 özgüllük) olarak hesaplanmıştır. Bu değerler tek başına tanı koydurucu olmasa da GA (%)’nin tarama testi olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Kyushu ve Okinawa Populasyon Çalışması'nda (KOPS) 1575 Japon denekten elde edilen sonuçlara göre, GA eşik değeri %15,5 duyarlılık ve özgüllük %83 olarak bildirmiştir (Furusyo ve ark., 2011) Çin popülasyonunda yapılan çalışmalarda da benzer şekilde GA (%) eşik değeri %15,7 olarak tanımlanmıştır (Ma ve ark., 2010).

GA ile OGTT arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla da çeşitli hasta grupları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Pan ve arkadaşlarının anormal 50 g oral glikoz tarama testine sahip 713 hamile Çinli kadınla yaptığı çalışmada, HbA1c ve GA ölçümleri yapılmış ve GA'nın 0 ve 120 dakikalık kan glikozuyla bağımsız olarak ilişkili olduğu rapor edilmiştir (J. Pan ve ark., 2013).

1900 GDM hastası ve 3577 kontrol bireyinden oluşan toplam 5477 katılımcıyı içeren 11 çalışmayı içeren meta analiz sonuçları incelenmiştir. Bu meta-analiz, yüksek GA (%) seviyeleri ile artmış GDM riski arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama GA seviyesi GDM grubunda belirgin şekilde daha yüksekti ve bu durum, GA'nın GDM için öngörücü bir biyobelirteç olma potansiyelini vurgulamaktadır (Xiong ve ark., 2024). John ve Woruka tarafından yapılan bir kesitsel çalışmada, GA (%)'nin gestasyonel diyabet tanısında AUC değeri 0,85; duyarlılık %83,3 ve özgüllük %86,8 olarak rapor edilmiştir (John ve Woruka, 2024). Bu sonuçların, GA'nın GDM tanısında HbA1c'ye kıyasla daha yüksek tanısal performansa sahip olabileceğini gösterdiği, GA'nın OGTT'ye yardımcı bir test olarak kullanılabileceği; özellikle semptomatik olmayan ama riskli bireylerde erken yönlendirme sağlayabileceği savunulmuştur.

Literatürde bildirilen ROC analizlerine dayalı eşik değerler, AUC, duyarlılık ve özgüllük sonuçları; GA düzeylerinin GDM gelişimi ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda da GDM tanısı konulan grupların erken döneme ait ROC bulguları literatürle uyumludur. Bu veriler, GA'nın klinik olarak anlamlı bir prediktif marker olabileceğini desteklemektedir. Sonuçlar, GA'nın yalnızca biyokimyasal bir parametre olmasının ötesinde, tanı süreçlerinde klinik kararların yönlendirilmesinde faydalı bir araç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Özellikle çalışmamızda seçilen gruplarda gebeliğin farklı haftalarında yapılan ölçümlerde benzer duyarlılık ve özgüllük değerlerinin elde edilmesi, GA'nın zamana bağlı güvenilirliğini de ortaya koymaktadır.

Literatürdeki birçok çalışma, GA düzeylerini genellikle gebeliğin 24–28. haftalarında veya GDM tanısı sonrası dönemlerde incelemiştir. Bununla birlikte, bu yaptığımız çalışma; GA düzeylerinin hem gebeliğin ilk trimesterinde hem de ikinci trimesterin

başlangıcında ölçülmesiyle, GDM'nin erken evre tanısında kullanılabilirliğini değerlendiren az sayıdaki araştırmadan biridir. Bu bakımdan, GA'nın tarama testi olarak erken dönemde uygulanabilirliğine dair mevcut literatüre özgün katkı sunmaktadır. Çalışmamızda hem GDM pozitif hem de negatif gebeler iki farklı zaman diliminde ayrı gruplar halinde incelenmiş, böylece hem zamansal hem de tanısal düzeyde karşılaştırma yapılması sağlanmıştır. Bu yapı, GA'nın hem zamana bağlı değişimini hem de tanısal ayırt ediciliğini objektif biçimde inceleme imkânı sunmuştur. Çalışmamız, GA'nın gebeliğin erken döneminde GDM öngörüsünde kullanılabilirliğini hem tanısal istatistiklerle hem de karşılaştırmalı analizlerle ortaya koyarak literatüre değerli katkı sunmaktadır. Özellikle erken dönemde yapılan ROC analizleri ve önerilen eşik değerleri, Türkiye'de yapılan az sayıdaki çalışma arasında özgün bir konumda yer almaktadır. Bu yönleriyle çalışmamız, hem klinik uygulamaya yönelik öneriler sunmakta hem de daha geniş örneklemli ileri çalışmalar için öncü bir zemin hazırlamaktadır.

GDM tanısında hem GA'nın hem de HbA1c'nin bireysel kullanımları tartışmalı olsa da son yıllarda bu iki biyobelirtecin birlikte kullanımının tanısal doğruluğu artırabileceği yönünde bulgular ortaya konmuştur. Ku ve arkadaşlarının çok merkezli prospektif bir çalışmasında, HbA1c ve GA'nın VKİ ile birlikte kombine edilerek oluşturduğu "B3A modeli"nin GDM tanısındaki prediktif gücü araştırılmıştır. Bu modelin ROC analizinde elde edilen AUC değeri 0,79 olarak bildirilmiş ve klasik klinik modellerle benzer ya da daha yüksek tanısal performans gösterdiği ifade edilmiştir (Ku ve ark., 2025). Araştırmacılar, özellikle erken gebelik haftalarında bu kombine yaklaşımın, tek başına kullanılan biyobelirteçlere kıyasla GDM riskini daha isabetli bir şekilde öngördüğünü vurgulamışlardır. Böyle bir yaklaşım hem preanalitik değişkenlerden bağımsızlık hem de glisemik kontrolün farklı zaman dilimlerini yansıtması açısından klinik karar süreçlerine değerli katkılar sunabilir. Ancak çalışmamıza dahil edilen her hastanın HbA1c değerleri elde edilemediğinden ve çalışmamızın temel odak noktası GA olduğu için HbA1c'nin detaylı ROC analizi yapılmamıştır. Çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi ve sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş olması, bulguların genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Özellikle ileri gebelik haftalarındaki (24–28) glisemik değişikliklerin izlenmemesi de GA'nın uzun vadeli prediktif değerini değerlendirme fırsatını sınırlandırmaktadır. İlerleyen

çalışmalarda gebeliğin erken döneminde GA ile birlikte Fruktozamin, 1,5-AG, HbA1c gibi alternatif glisemik biyobelirteçler ile karşılaştırılmalı çalışmaları yapılırsa GDM nin erken döneminde GA'nın özgül tanısal yerini daha netleştirmesine olanak sağlayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde GA düzeylerinin eşik değerini ortaya koyarak literatüre önemli katkılar sağlamaktadır ve gebeliğin erken döneminde GA düzeyi llmesinin, GDM gelişimini öngörmede etkili olabileceğini ortaya koymuştur. 11–14. ve 16–20. haftalarda GA düzeyleri kontrol gruplarına göre GDM tanısı alan gruplarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ROC analizinde yüksek tanısal değerler elde edilmiştir. HbA1c'nin tanısal değerinin sınırlı olduğu gebelik döneminde, GA'nın GDM tanısında kullanılabilme ihtimali hem klinik açıdan pratiklik hem de maliyet-etkinlik açısından fayda sağlayabilir.

Yaptığımız alışma ve incelediğimiz literatürdeki çalışma sonuçları bize GA'nın, gebeliğin erken dönemlerinde GDM riski taşıyan bireylerde tanısal olarak değerli bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Özellikle OGTT ncesi n tarama testlerinde uygulanabilirliği yüksek, hasta konforunu bozmayan ve maliyet-etkin bir parametre oluşu başlangıç aşamasında GA'nın OGTT'ye alternatif değil, tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. GDM için yüksek risk taşıyan (VKİ yüksek, ileri yaş, aile öyküsü olan) gebelerde erken GA lmleri, OGTT ncesi öngörü sağlayabilir. Bu sayede riskli hastalar daha erken takip ve müdahale programlarına alınabilir.

Literatürde Asya popülasyonlarında yaygın olarak çalışılan GA'nın, Türk popülasyonunda da benzer doğruluk oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Gelecekte yapılacak geniş rneklemliler ve prospektif çalışmalarla GA'nın gebelikte tarama testi olarak rutin kullanıma girip giremeyeceği netlik kazanabilir ve tanı algoritmalarına dahil edilmesi mümkün olabilir. GDM erken tanı ve takibinde anlamlı olabilecek GA düzeylerinin araştırılmaya devam edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Daha büyük rneklemlilerle, çok merkezli yapılacak prospektif çalışmaların yaygınlaşması ile yakın gelecekte GA'nın GDM tarama algoritmalarında yer alan, rutin kullanılan laboratuvar parametresi olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

Agarwal, M. M. (2015). Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 782.

Agnello, L., Lo Sasso, B., Scazzone, C., Giglio, R. V., Gambino, C. M., Bivona, G., Pantuso, M., Ciaccio, A. M., Venezia, R., Vidali, M., & Ciaccio, M. (2021). Preliminary reference intervals of Glycated Albumin in healthy Caucasian pregnant women. *Clinica Chimica Acta*, 519, 227–230.

Akanuma, Y., Morita, M., Fukuzawa, N., Yamanouchi, T., & Akanuma, H. (1988). Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*, 31(11), 831–835.

Alfadhli, E. M. (2015). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 399–406.

Armbruster, D. A. (1987). Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry*, 33(12), 2153–2163.

Ashcroft, F. M., Rohm, M., Clark, A., & Brereton, M. F. (2017). Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metabolism*, 26(1), 17–23.

Association, A. D. (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35(Suppl 1), S64.

Association, A. D. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81–S90.

Association, A. D. (2015). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(Supplement_1), S8–S16.

Association, A. D. (2016). Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes : A Publication of the American Diabetes Association*, 34(1), 3.

Association, A. D. (2020). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement_1), S183–S192.

Augustin, R. (2010). The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*, 62(5), 315–333.

BE, M., SG, G., B, P., TA, B., PA, C., P, D., AR, D., Ad, L., M, H., JL, K., LP, L., HD, M., JJ, O., Y, O., & MI, S. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682.

Bergman, M., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R. A., Manco, M., Sesti, G., Fiorentino, T. V., Ceriello, A., Rhee, M., Phillips, L. S., Chung, S., Cravalho, C., Jagannathan, R., Monnier, L., Colette, C., Owens, D., Bianchi, C., del Prato, S., Monteiro, M. P., Neves, J. S., ... Buysschaert, M. (2020). Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 165, 108233.

Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanović, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogev, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(11), 4227–4249.

Cai, S., Tan, S., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Saw, S. M., Teoh, O. H., Chong, Y. S., Meaney, M. J., Kramer, M. S., & Gooley, J. J. (2017). Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep*, 40(2).

Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 31(3), 273–281.

Chen, C., Cohrs, C. M., Stertmann, J., Bozsak, R., & Speier, S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular Metabolism*, 6(9), 943–957.

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281.

Classification and diagnosis of diabetes. (2015). *Diabetes Care*, 38 Suppl, S8–S16.

Cole, J., Guivarch, C., Wu, J., Stallcup, P., Pang, W. W., Zhang, C., & Sacks, D. B. (2024). Plasma Glycated Albumin in Early Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective and Longitudinal Study. *Diabetes Care*, 47(9), 1593–1596.

Committee, A. D. A. P. P., ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Beverly, E. A., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Darville, A., Das, S. R., Ekhlaspour, L., Fleming, T. K., Gaglia, J. L., Galindo, R. J., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hassanein, M., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., ... Gabbay, R. A. (2024). Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S5–S10.

Coustan, D. R. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, 59(9), 1310–1321.

Debrececi, B., & Debrececi, L. (2014). The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics*, 32(3), 130–138.

Desouza, C. V., Rosenstock, J., Zhou, R., Holcomb, R. G., & Fonseca, V. A. (2015). Glycated albumin at 4 weeks correlates with a1c levels at 12 weeks and reflects short-term glucose fluctuations. *Endocrine Practice*, 21(11), 1195–1203.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2009). *Diabetes Care*, 32 Suppl 1.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2013). *Diabetes Care*, 36 Suppl 1.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2014). *Diabetes Care*, 37 Suppl 1.

Dong, Y., Zhai, Y., Wang, J., Chen, Y., Xie, X., Zhang, C., Liu, J., Lu, Y., Tang, G., Han, L., Li, L., & Cao, Z. (2020). Glycated albumin in pregnancy: Reference intervals establishment and its predictive value in adverse pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1–9.

Duan, N., Zhu, S. N., Li, H. X., Jiao, L. L., Yang, H. Y., & Guo, Q. (2017). Assessment of Glycated Albumin as a Useful Indicator for Renal Dysfunction in Diabetic and Nondiabetic Population. *Clinical Laboratory*, 63(7), 1129–1137.

England, L. J., Dietz, P. M., Njoroge, T., Callaghan, W. M., Bruce, C., Buus, R. M., & Williamson, D. F. (2009). Preventing type 2 diabetes: public health implications for

women with a history of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(4), 365.e1-365.e8.

Freitas, P. A. C., Ehlert, L. R., & Camargo, J. L. (2017). Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(3), 296–304.

Furusyo, N., & Hayashi, J. (2013). Glycated albumin and diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(12), 5509–5514.

Furusyo, N., Koga, T., Ai, M., Otokozawa, S., Kohzuma, T., Ikezaki, H., Schaefer, E. J., & Hayashi, J. (2011). Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: Results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia*, 54(12), 3028–3036.

Gan, T., Liu, X., & Xu, G. (2018). Glycated Albumin Versus HbA1c in the Evaluation of Glycemic Control in Patients With Diabetes and CKD. *Kidney International Reports*, 3(3), 542–554.

Haque, K. M. H. S. S., & Siddiqui, M. R. (2013). Clinical Significance of Glycated Hemoglobin (HbA1c). *Anwer Khan Modern Medical College Journal*, 4(1), 3–5.

Hashimoto, K., Osugi, T., Noguchi, S., Morimoto, Y., Wasada, K., Imai, S., Waguri, M., Toyoda, R., Fujita, T., Kasayama, S., & Koga, M. (2010). A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*, 33(3), 509–511.

Hicks, C. W., Wang, D., Matsushita, K., McEvoy, J. W., Christenson, R., & Selvin, E. (2022). Glycated albumin and HbA1c as markers of lower extremity disease in US adults with and without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 184, 109212.

Hiramatsu, Y., Shimizu, I., Omori, Y., & Nakabayashi, M. (2012). Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine Journal*, 59(2), 145–151.

Hsu, C.-Y., Lin, S.-Y., Lee, C.-N., Chen, K.-Y., Taib, Y.-Y., Chen, S.-C., Pei, D., Li, H.-Y., & Kuo, C.-H. (2023). The Predictive Value of Glycated Albumin for Gestational

Diabetes Mellitus at Different Stages of Pregnancy. *Formosan Journal of Endocrinology and Metabolism*.

Huh, J. H., Lee, M., Park, S. Y., Kim, J. H., & Lee, B. W. (2018). Glycated albumin is a more useful glycation index than HbA1c for reflecting renal tubulopathy in subjects with early diabetic kidney disease. *Diabetes and Metabolism Journal*, 42(3), 215–223.

John, C. O., & Woruka, A. P. (2024). A Cross-Sectional Study on the Accuracy of Glycated Albumin in Diagnosing Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus. *Asian Research Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 7(1), 18–26.

Johns, E. C., Denison, F. C., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(11), 743–754.

Jones, A. G., & Hattersley, A. T. (2013). The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 30(7), 803–817.

Kahn, R. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20(7), 1183–1197.

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet (London, England)*, 383(9922), 1068–1083.

Karaçam, Z., & Çelîk, D. (2021). The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(8), 1331–1341.

Khan, H. A., Sobki, S. H., Alhomida, A. S., & Khan, S. A. (2007). Paired values of serum fructosamine and blood glucose for the screening of gestational diabetes mellitus: A retrospective study of 165 Saudi pregnant women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, 22(1), 65–70.

- Kim, C., Bullard, K. M. K., Herman, W. H., & Beckles, G. L. (2010). Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*, 33(4), 780–785.
- Kim, W. J., Park, C. Y., Park, S. E., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., Park, S. W., Kim, S. W., Park, H. S., Kim, Y. J., Song, S. J., & Ahn, H. Y. (2012). Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 29(9), 1184–1190.
- Kodama, S., Yamada, T., Yagyuda, N., Tanaka, N., Wu, S., Ferreira, E. D., Laymon, K., Fujihara, K., Horikawa, C., Yachi, Y., & Sone, H. (2025). Comparison of the ability to diagnose gestational diabetes mellitus between glycated albumin or fructosamine and hemoglobin A1c—a meta-analysis of diagnostic studies. *Systematic Reviews*, 14(1), 144.
- Koga, M. (2014). Glycated albumin; clinical usefulness. *Clinica Chimica Acta*, 433, 96–104.
- Koga, M., Otsuki, M., Matsumoto, S., Saito, H., Mukai, M., & Kasayama, S. (2007). Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clinica Chimica Acta*, 378(1–2), 48–52.
- Kohzuma, T., Tao, X., & Koga, M. (2021). Glycated albumin as biomarker: Evidence and its outcomes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 35(11), 108040.
- Kousuma, T., Usami, T., Yamakoshi, M., Takahashi, M., & Imamura, S. (2002). An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clinica Chimica Acta*, 324(1–2), 61–71.
- Ku, K.-C., Zhong, J., Song, E., Fong, C. H.-Y., Lam, K. S.-L., Xu, A., Lee, C.-H., & Cheung, C. Y.-Y. (2025). Clinical utility of glycated albumin and 1,5-anhydroglucitol in the screening and prediction of diabetes: A multi-center study. *World Journal of Diabetes*, 16(4), 102867.

- Lappas, M., Hiden, U., Desoye, G., Froehlich, J., Mouzon, S. H. De, & Jawerbaum, A. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(12), 3061–3100.
- Li, H. P., Wang, F. H., Tao, M. F., Huang, Y. J., & Jia, W. P. (2016). Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(1), 48–55.
- Li, P., Zhong, C., Li, S., Sun, T., Huang, H., Chen, X., Zhu, Y., Hu, X., Peng, X., Zhang, X., Bao, W., Shan, Z., Cheng, J., Hu, F. B., Yang, N., & Liu, L. (2018). Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(3), 603–610.
- Ma, X. J., Pan, J. M., Bao, Y. Q., Zhou, J., Tang, J. L., Li, Q., Xiang, K. S., & Jia, W. P. (2010). Combined assessment of glycated albumin and fasting plasma glucose improves the detection of diabetes in Chinese subjects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(10), 974–979.
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(3), 481–497.
- Magliano, D. J., Boyko, E. J., & committee, I. D. A. 10th edition scientific. (2021). IDF DIABETES ATLAS. *IDF DIABETES ATLAS [Internet]. Brussels*, 1–141.
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1).
- Metzger, B. E. (2010). Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(5), 575–584.
- Mitanez, D. (2010). Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes & Metabolism*, 36(6 Pt 2), 617–627.
- Moses, R. G. (2012). Gestational Diabetes Mellitus: Implications of an Increased Frequency With IADPSG Criteria. *Diabetes Care*, 35(3), 461.

Moyer, V. A. (2014). Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 160(6), 414–420.

Nathan, D. M., Balkau, B., Bonora, E., Borch-Johnsen, K., Buse, J. B., Colagiuri, S., Davidson, M. B., DeFronzo, R., Genuth, S., Holman, R. R., Ji, L., Kirkman, S., Knowler, W. C., Schatz, D., Shaw, J., Sobngwi, E., Steffes, M., Vaccaro, O., Wareham, N., ... Kahn, R. (2009). International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1327.

Ohene-Agyei, P., Iqbal, A., Harding, J. E., Crowther, C. A., & Lin, L. (2024). Postnatal care after gestational diabetes – a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 720.

Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., Dalton, B. E., Duprey, J., Cruz, J. A., Hagins, H., Lindstedt, P. A., Aali, A., Abate, Y. H., Abate, M. D., Abbasian, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbasi-Kangevari, M., ElHafeez, S. A., Abd-Rabu, R., ... Vos, T. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, 402(10397), 203–234.

Paleari, R., Bonetti, G., Callà, C., Carta, M., Ceriotti, F., Di Gaetano, N., Ferri, M., Guerra, E., Lavalle, G., Cascio, C. Lo, Martino, F. G., Montagnana, M., Moretti, M., Santini, G., Scribano, D., Testa, R., Vero, A., & Mosca, A. (2017). Multicenter evaluation of an enzymatic method for glycated albumin. *Clinica Chimica Acta*, 469, 81–86.

Pan, J., Zhang, F., Zhang, L., Bao, Y., Tao, M., & Jia, W. (2013). Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 121(3), 252–256.

Pan, Y., Gu, R., Li, Q., Wang, J., Zhang, Y., Zhao, L., Wu, Y., & Wei, L. (2024). Glycated albumin levels in the third trimester of women with gestational diabetes

mellitus are associated with adverse pregnancy-related outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 774.

Paroni, R., Ceriotti, F., Galanello, R., Battista Leoni, G., Panico, A., Scurati, E., Paleari, R., Chemello, L., Quaino, V., Scaldaferri, L., Lapolla, A., & Mosca, A. (2007). Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clinical Biochemistry*, 40(18), 1398–1405.

Petrović, O. (2014). How should we screen for gestational diabetes? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 26(2), 54–60.

Phelps, R. L., Honig, G. R., Green, D., Metzger, B. E., Frederiksen, M. C., & Freinkel, N. (1983). Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147(6), 651–653.

Raghav, A., & Ahmad, J. (2014). Glycated serum albumin: A potential disease marker and an intermediate index of diabetes control. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(4), 245–251.

Saglam, B., Uysal, S., Sozdinler, S., Dogan, O. E., & Onvural, B. (2017). Diagnostic value of glycemic markers HbA1c, 1,5-anhydroglucitol and glycated albumin in evaluating gestational diabetes mellitus. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 8(12), 161.

Selvin, E., Steffes, M. W., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R. C., Coresh, J., & Brancati, F. L. (2011). Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Annals of Internal Medicine*, 154(5), 303–309.

Selvin, E., Warren, B., He, X., Sacks, D. B., & Saenger, A. K. (2018). Establishment of Community-Based Reference Intervals for Fructosamine, Glycated Albumin, and 1,5-Anhydroglucitol. *Clinical Chemistry*, 64(5), 843–850.

SERLIN, D. C., & LASH, R. W. (2009). Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *American Family Physician*, 80(1), 57–62.

- Shima, K., Abe, F., Chikakiyo, H., & Ito, N. (1989). The relative value of glycatedalbumin, hemoglobin A1c and fructosamine when screening for diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 7(4), 243–250.
- Shimizu, I., Kohzuma, T., & Koga, M. (2019). A proposed glycemic control marker for the future: glycated albumin. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 4(0).
- Smushkin, G., & Vella, A. (2010). Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(4), 471–477.
- Sugawara, D., Maruyama, A., Imanishi, T., Sugiyama, Y., & Ichihashi, K. (2016). Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy. *Pediatrics and Neonatology*, 57(6), 496–500.
- Sweeting, A., Hannah, W., Backman, H., Catalano, P., Feghali, M., Herman, W. H., Hivert, M. F., Immanuel, J., Meek, C., Oppermann, M. L., Nolan, C. J., Ram, U., Schmidt, M. I., Simmons, D., Chivese, T., & Benhalima, K. (2024). Epidemiology and management of gestational diabetes. *The Lancet*, 404(10448), 175–192.
- Takahashi, S., Uchino, H., Shimizu, T., Kanazawa, A., Tamura, Y., Sakai, K., Watada, H., Hirose, T., Kawamori, R., & Tanaka, Y. (2007). Comparison of Glycated Albumin (GA) and Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Type 2 Diabetic Patients: Usefulness of GA for Evaluation of Short-term Changes in Glycemic Control. *Endocrine Journal*, 54(1), 139–144.
- Takei, I., Hoshino, T., Tominaga, M., Ishibashi, M., Kuwa, K., Umemoto, M., Tani, W., Okahashi, M., Yasukawa, K., Kohzuma, T., & Sato, A. (2016). Committee on Diabetes Mellitus Indices of the Japan Society of Clinical Chemistry-recommended reference measurement procedure and reference materials for glycated albumin determination. *Annals of Clinical Biochemistry*, 53(1), 124–132.
- (UK), N. C. C. for W. and C. H. (2015). *Diabetes in Pregnancy*.
- Vernon Roohk, H., & Zaidi, A. R. (2008). A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1114–1121.

- West, N. A., Kechris, K., & Dabelea, D. (2013). Exposure to Maternal Diabetes in Utero and DNA Methylation Patterns in the Offspring. *Immunometabolism*, 1, 1–9.
- Wu, W. C., Ma, W. Y., Wei, J. N., Yu, T. Y., Lin, M. S., Shih, S. R., Hua, C. H., Liao, Y. J., Chuang, L. M., & Li, H. Y. (2016). Serum Glycated Albumin to Guide the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, 11(1), e0146780.
- Xiong, W., Zeng, Z.-H., Xu, Y., Li, H., & Lin, H. (2024). Circulating glycated albumin levels and gestational diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 15(8), 1802.
- Yamanouchi, T., & Akanuma, Y. (1994). Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 24 Suppl.
- Yoshiuchi, K., Matsuhisa, M., Katakami, N., Nakatani, Y., Sakamoto, K., Matsuoka, T., Umayahara, Y., Kosugi, K., Kaneto, H., Yamasaki, Y., & Hori, M. (2008). Glycated Albumin is a Better Indicator for Glucose Excursion than Glycated Hemoglobin in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Journal*, 55(3), 503–507.
- Yu, W., Wu, N., Li, L., Ouyang, H., Qian, M., & Shen, H. (2020). A Review of Research Progress on Glycemic Variability and Gestational Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2729.
- Zendjabil, M. (2020). Glycated albumin. *Clinica Chimica Acta*, 502, 240–244.
- Zgutka, K., Tkacz, M., Grabowska, M., Mikołajek-Bedner, W., & Tarnowski, M. (2025). Sirtuins and Their Implications in the Physiopathology of Gestational Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals*, 18(1), 41.
- Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C., & Chen, M. (2015). Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PloS One*, 10(4).
- Zhu, J., Chen, Y., Li, C., Tao, M., & Teng, Y. (2017). The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 121.

Zhu, J., Chen, Y., Li, C., Tao, M., & Teng, Y. (2017). The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 121.

Zhu, Y., & Zhang, C. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports*, 16(1), 1–11.

Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A., Winkler, C., Ilonen, J., Veijola, R., Knip, M., Bonifacio, E., & Eisenbarth, G. S. (2013). Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*, 309(23), 2473–2479.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.05.2024-E.364042



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.04-364042 - 147
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası

24.05.2024

Sayın Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İlgi : 17.05.2024 tarih ve 147 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Glike Albümin ile Gestasyonel Diyabet Arasındaki Erken Dönem İlişkinin Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mahmut Sinan YILMAZ
Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu : BSDLCMMJK7 Pin Kodu : 35772 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&ed=BSDLCMMJK7&es=164042>
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 Bilgi için: Hasan Konak
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr Unvanı: Sürekli İşçi



ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*