

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İLK TRİMESTERDE MATERNAL FAKTÖRLER VE SERUM
BİYOMARKER KULLANIMI İLE GESTASYONEL DİABETES
MELLİTUS ÖNGÖRÜSÜ SAĞLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fulya ÖZKAL MOLLA
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE

İSTANBUL - 2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İLK TRİMESTERDE MATERNAL FAKTÖRLER VE SERUM BİYOMARKER
KULLANIMI İLE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS ÖNGÖRÜSÜ
SAĞLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fulya ÖZKAL MOLLA
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir.

İSTANBUL - 2017

BEYAN FORMU

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.

İmza:

İsim ve soy isim:

Tarih:

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve desteklerini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında desteğini gördüğüm, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık alanını sevmemde ve yetismemde büyük katkıları olan, fikir ve üretkenliğine hayran olduğum ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygı değer hocam Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane'ye, uzmanlık eğitimimdeki ilgi, katkı ve desteklerinden ötürü Prof. Dr. Ramazan Dansuk'a ve anabilim dalımızın diğer öğretim üyeleri, Doç. Dr. Osman Şevket, Doç. Dr. Serdar Aydın, Doç. Dr. M. Serdar Kütük, Op. Dr. Gökhan Kılıç, Op. Dr. Seda Ates, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Filiz Gökmen Karasu, Op. Dr. İlknur Adanır, Op. Dr. Müşerref Banu Yılmaz, eğitimime büyük katkıları olan, Doç. Dr. Pınar Özcan, Uzm. Dr. Ayşegül Özel, Uzm. Dr. Zeynep Kayaoğlu, Uzm. Dr. Sinem Sudolmuş, Uzm. Dr. Nadiye Köroğlu, canla başla çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm ameliyathane ekibine, doğumhanede ve serviste sonsuz desteğini esirgemeyen hemşire, ebe ve personel mesai arkadaşlarıma, desteğini ve ağabeyliğini esirgemeyen Doç. Dr. Hüseyin Kadioğlu'na,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, eğitim ve öğretim hayatım boyunca her koşulda yanımda olan anneme, babama ve kardeşime, Tüm zorlukları birlikte aştığım, iyi ve kötü günleri paylaştığım sabrı ve ilgisiyle hep yanımda olan eşim Yrd. Doç. Dr. Taner Molla'ya en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İlk trimesterde maternal faktörler ve serum biyomarker kullanımı ile gestasyonel diyabetes mellitus öngörüsü sağlanması.

Amaç: ilk trimester gebelerde gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)'in erken öngörüsünde çeşitli biyomarkerların önemini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Toplamda 220 katılımcı ile yaptığımız vaka kontrol çalışmamızda gebelerin demografik özellikleri ve ilk trimester maternal serum albümin, kreatinin, ürik asit, hs-CRP ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ve oksidatif stres parametreleri ile tiyol/disülfid seviyeleri değerlendirildi. Hastalarda GDM gelişimi takip edildi. İlk trimesterde diyabetik olmadıkları bilinen olgular dahil edildi, GDM tanısı 2. Trimesterde 75 gr gtt ile koyuldu.

Bulgular: Çalışmamızda 156 gebe normal sağlıklı bireyler olup (Grup 1), 64 gebe GDM olarak izlendi (Grup 2). İki grup arasında parite, abort sayısı, içilen sigara sayısı ve boy açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamazken GDM grubunda gravida sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi, (grup 1: 2, grup 2: 3; $p < 0,05$); ayrıca GDM grubunda aortanca VKİ değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (grup 1: 24.1, grup 2: 27.8; $p = 0,001$). GDM grubunda albümin (grup 1: 3.47, grup 2: 3.59; $p = 0,034$), kreatinin (grup 1: 0.40, grup 2: 0.45; $p = 0,007$) ve ürik asit değerleri (grup 1: 2.25, grup 2: 2.53; $p = 0,026$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. SHBG ise GDM grubunda normal gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (grup 1: 246.62, grup 2: 223.70 ; $p = 0,003$). Hs-CRP değerleri açısından değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (grup 1: 0.47, grup 2: 0.46; $p = 0,973$). GDM grubunda Tas (grup 1: 1.27, grup 2: 1.01; $p < 0,0001$). Tos (grup 1: 12.86, grup 2: 15.65; $p < 0,0001$). ve Osi (grup 1: 0.97, grup 2: 1.36; $p < 0,0001$) değerleri açısından her üç parametre için istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Yapılan ROC analizinde GDM için VKİ ve biyokimyasal parametrelerden albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG'nin anlamlı olduğu saptandı. Sırasıyla VKİ için eşik değer 27,53 alındığında ve SHBG için eşik değer 197,7 alındığında en anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla $p = 0,0006$, $p = 0,0035$).

GDM bağımlı değişken alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde, kreatinin yüksekliğinin (eşik değer 0,48mg/dl olarak alındığında)GDM üzerinde 2,57 (p= 0,012) kat daha fazla GDM riski getirdiği ve SHBG dūşüklüęünün (eşik değer 197,7nmol/L olarak alındığında) de 2,95 (p=0,001) kat GDM riski getirdiği saptandı.

Sonuç: Serum albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG seviyelerinin oksidatif stres parametreleri ile tiyol/disülfid seviyelerininGDM öngörüsünde anlamlı olduğu düşünölmekle birlikte daha yüksek duyarlılıkta sonuçlara ulaşmak için bu biyomarkerların kombine edilerek araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

First-trimester maternal factors and serum biomarkers in prediction of gestational diabetes mellitus.

Objective: To examine various biomarkers in early prediction of gestational diabetes mellitus(GDM) in first trimester pregnancy.

Materials and methods: This randomized controlled trial was conducted by Department of Obstetrics and Gynecology in the accordance with Bezmialem Vakif University Ethics Committee. A total of 220 non diabetic patients during the first trimester screening were recruited for GDM screening using demographic charecterisites and maternal serum albumin, creatinine, uric asid, hs-CRP, sex-hormone binding globuline (SHBG), and oxidative stres parameters by thiol/disulphide levels. Gdm diagnosis established by 75gr glucose challange test.

Results: On follow up cases, we found n =64 women subsequently developed GDM and n=156 women without GDM. There were significant difference between groups for gravity (group 1: 2, group 2: 3; $p<0,05$), and also significant difference in BMI (group 1: 24.1, group 2: 27.8; $p=0,001$). There were no relevant difference in parity, height and smoking status. Maternal serum albumin (group 1: 3.47, group 2: 3.59; $p= 0,034$), creatinine (group 1: 0.40, group 2: 0.45; $p= 0,007$), uric asid (group 1: 2.25, group 2: 2.53; $p= 0,026$) levels were significantly higher among GDM group (Group 2). SHBG levels were significantly low in GDM group compared with normoglycemic group (group 1: 246.62, group 2: 223.70 ; $p=0,003$). However, serum hs-CRP levels were not significantly different between both groups. Tas(group 1: 1.27, group 2: 1.01; $p < 0,0001$), Tos (group 1: 12.86, group 2: 15.65; $p < 0,0001$), and Osi(group 1: 0.97, group 2: 1.36; $p < 0,0001$) levels showed significant difference women who subsequently diagnosed with GDM.

Yapılan ROC analizinde GDM için BMI ve biyokimyasal parametrelerden albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG'nin anlamlı olduğu saptandı. Sırasıyla VKİ için eşik değer 27,53 alındığında ve SHBG için eşik değer 197,7 alındığında en anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla $p= 0,0006$, $p=0,0035$).

GDM bağımlı değişken alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde, kreatinin yüksekliğinin (eşik değer 0,48mg/dl olarak alındığında) GDM üzerinde 2,57 ($p= 0,012$) kat daha fazla

GDM riski getirdiđi ve SHBG dūşūklūđünün (eşik deđer 197,7nmol/L olarak alındıđında) de 2,95 (p=0,001) kat GDM riski getirdiđi saptandı.

In the ROC analysis, BMI and biochemical parameters including albumin, creatinine, uric acid and SHBG were found to be significant for GDM. The most significant results were obtained when the threshold value for VKI was 27.53 and the threshold value for SHBG was 197.7 (p = 0.0006, p = 0.0035, respectively).

In the logistic regression analysis using GDM dependent variables, higher creatinine levels (threshold value of 0.48 mg/dL) increased GDM risk 2.57 (p = 0.012) times and lower SHBG (threshold value of 197.7 nmol/L) increased GDM risk 2.95 (p = 0.001) times.

Conclusion: Serum albumin, creatinine, uric acid, SHBG, and oxidative stress parameters levels appear to have value in GDM prediction. Further studies are needed to establish diagnostic accuracy of biomarkers when combined to each other.

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gebelikte Diyabet	3
2.1.1 Gebelikte white sınıflaması	3
2.1.2 Pregestasyonel diyabet	3
2.1.2.1 Tanı	4
2.1.2.2 Gebelik üzerine etkisi	4
2.1.2.2.1 Fetal etkiler	5
2.1.2.2.1.1 Spontan abortus	5
2.1.2.2.1.2 Preterm doğum	5
2.1.2.2.1.3 Malformasyonlar	5
2.1.2.2.1.4 Farklı fetal büyüme	6
2.1.2.2.1.5 Açıklanamayan fetal kayıp	6
2.1.2.2.1.6 Hidramniyoz	7
2.1.2.2.2 Neonatal etkiler	8
2.1.2.2.2.1 Respiratuar distress sendromu	8
2.1.2.2.2.2 Hipoglisemi	8
2.1.2.2.2.3 Hipokalsemi	8
2.1.2.2.2.4 Hiperbilirubinemi ve polisitemi	9
2.1.2.2.2.5 Kardiyomiyopati	9
2.1.2.2.3 Uzun dönem kognitif gelişim	9
2.1.2.2.4 Diyabetin kalıtımı	10
2.1.2.2.5 Maternal etkiler	10

2.1.2.2.5.1 Preeklampsi	10
2.1.2.2.5.2 Diyabetik nefropati.....	10
2.1.2.2.5.3 Diyabetik retinopati.....	11
2.1.2.2.5.4 Diyabetik nöropati.....	11
2.1.2.2.5.5 Diyabetik ketoasidozis	11
2.1.2.2.5.6 Enfeksiyonlar	12
2.1.2.3 Gebelikte diyabetin yönetimi	12
2.1.2.3.1 Prekonsepsiyonel bakım.....	12
2.1.2.3.2 İlk trimester	13
2.1.2.3.2.1 İnsülin tedavisi.....	13
2.1.2.3.2.2 İzlem	13
2.1.2.3.2.3 Diyet	13
2.1.2.3.2.4 Hipoglisemi	14
2.1.2.3.3 İkinci trimester	14
2.1.2.3.4 Üçüncü trimester ve doğum.....	14
2.1.2.3.5 Puerperyum.....	15
2.1.3 Gestasyonel diyabet.....	15
2.1.3.1 Tarama ve tanı.....	16
2.1.3.2 Maternal ve fetal etkiler.....	20
2.1.3.2.1 Fetal makrozomi.....	21
2.1.3.2.2 Neonatal hipoglisemi.....	21
2.1.3.2.3 Maternal obezite	21
2.1.3.3 Yönetim	22
2.1.3.3.1 Diyabetik diyet.....	22
2.1.3.3.2 Egzersiz	22
2.1.3.3.3 Glukoz izlemi	23
2.1.3.3.4 İnsülin tedavisi.....	23
2.1.3.3.5 Oral hipoglisemik ajanlar	24
2.1.3.4 Obstetrik yönetim.....	24
2.1.3.5 Postpartum değerlendirme	25
2.1.3.6 Tekrarlayan gestasyonel diyabet.....	27
2.1.3.7 Kontrasepsiyon.....	27
2.2 Yüksek Duyarlıklı CRP	27
2.3 Seks Hormon Bağlayıcı Globulin	28

2.4 Ürik Asit	28
2.5 Kreatinin	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Hasta Seçimi ve Takibi	31
3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri	31
3.1.2 Çalışmaktan çıkarılma kriterleri	31
3.2 Laboratuvar Analizleri	32
3.2.1 Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS)	33
3.2.1.1 Total Antioksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar	33
3.2.1.2 Prensip	33
3.2.2 Total Oksidan Seviye (TOS)	33
3.2.2.1 Total Oksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar	33
3.2.2.2 Prensip	34
3.3 Verilerin analizi	34
4. SONUÇLAR	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus
OGTT: Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
SHBG:Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
hs- CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktive protein
TOS: Total oksidan kapasite
TAS: total antioksidan kapasite
OSI: oksidatif stabilite indeksi
ADA: Amerikan Diyabet Derneği
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
HbA1c: Glikozile hemoglobin
HC: fetal baş çevresi
AC: fetal karın çevresi
CHARGE: Genetik ve çevre kaynaklı çocuklarda otizm riski çalışması
DKA: diyabetik ketoasidoz
AFP: alfa-fetoprotein
VKİ: Vücut kitle indeksi
ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
WHO: Dünya sağlık örgütü
HAPO:Hiperглиsemi ve olumsuz gebelik sonuçları çalışması
LGA: Gebelik haftasına göre iri bebek
NIH: Amerikan ulusal sağlık enstitüsü
FDA: Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi
GFR: glomerüler filtrasyon hızı
DM: Diabetes mellitus
ROC: Alıcı işletim karakteristiği
EAA: Eğri altında kalan alan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gravida için ROC eğrisi

Şekil 2: VKİ için ROC eğrisi

Şekil 3: Albümin için ROC eğrisi

Şekil 4: Kreatinin için ROC eğrisi

Şekil 5: Ürik asit için ROC eğrisi

Şekil 6: SHBG için ROC eğrisi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Gebelikte diyabet için önerilen sınıflandırma sistemi

Tablo 2: Gebelikte aşikar diyabet tanısı

Tablo 3: Bireysel kapiller kan glukoz seviyesi takibin hedefleri

Tablo 4: Gestasyonel Diyabet Tanısı için Eşik Değerler

Tablo 5: 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetin Tespitinde Risk Değerlendirme Stratejisi Önerileri

Tablo 6: Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetin Tespitinde Oral Glukoz Tolerans Testi Tanı Kriterleri

Tablo 7: 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetli Gebelikten Sonra Önerilen Metabolik Değerlendirmeler

Tablo 8: Kontrol ve çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo 9: Kontrol ve çalışma grubunun biyokimyasal özellikleri

Tablo 10: Kontrol ve çalışma grubunun oksidatif stres parametreleri özellikleri

Tablo 11: İstatistiksel olarak anlamlı parametrelerin ROC analizi

Tablo 12: GDM öngörüsü için kullandığımız biyokimyasal parametrelerin lojistik regresyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelikte başlayan ya da tanısı konulan farklı derecelerde öneme sahip karbonhidrat intoleransı tablosudur [1]. Gestasyonel diyabetes mellitus kadının pankreas fonksiyonlarının gebeliğin diyabetojenik ortamına yetersiz kalmasıyla ortaya çıkar [2]. GDM bütün gebeliklerin % 1-14 ünü etkilemektedir ve insidansı sürekli artmaktadır [3,4].

GDM maternal ve perinatal kısa dönem ve uzun dönem komplikasyonları arttırmaktadır. [4,10]. Gebelikte GDM'nin başlıca komplikasyonu fetal makrozomi ve omuz distozisidir [4,6]. GDM li kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişme riski artmıştır [11]. GDM tanısı konanlarda tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski yüksektir [8].

İstenmeyen gebelik komplikasyonlarının sıklığı, GDM'nin uygun tedavisi ile önlenmektedir [6,12]. GDM'nin diagnostik testi olan oral glukoz tolerans testi (OGTT) gebelere önerilmelidir. GDM taraması gebeliğin 24-28. haftasında başlamaktadır ve GDM testlerinin tamamlanması 30. gebelik haftasına kadar tamamlanamamakla birlikte sonuçları geliştirebilmek için müdahaleleri uygulayabilmek adına çok dar bir pencere bırakmaktadır. Tüm bunlar erken müdahale ile maternal ve neonatal morbiditeyi azaltabilmek adına GDM'nin erken tanı gerekliliğine gereksinimi ortaya koymaktadır [13]. Daha önce yapılan çalışmalarda GDM tanısında 50 gr OGTT kullanılmış olup biz çalışmamızı 75 gr OGTT ile yapmayı amaçladık. 2008 HAPOçalışmasına göre IADPSG kriterlerinin perinatal sonuçlar açısından 75 gr OGTT'nin daha uygun olduğu önerilmektedir [4].

SHBG, GDM tanısının ilk trimesterde öngörülmesinde, insülin rezistansının serum markerı olarak tek başına [14] veya hs-CRP ile birlikte [15] çalışmalarda kullanılmıştır. Artmış ürik asit düzeyleri GDM gelişme riskini arttırmaktadır [16]. GDM li gebeler ile normal glukoz toleransına sahip gebelerdeki çalışmalarda kreatinin düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmakla birlikte albumin düzeyleri arasında benzer farklılık bulunamamıştır [17]. SHBG, karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir, dolaşımdaki estradiol ve testosteron ile bağlanır [14]. SHBG, insülin rezistansını gösteren bir belirteçtir ve diüurnal varyasyon göstermemekle birlikte açlık gereksinimi yoktur [14].

Hs-CRP, yaralanma yada inflamasyon durumlarında hepatositlerden üretilen bir akut faz reaktanıdır. Obezite ve diyabetes mellitusla ilişkilendirilen birçok çalışma mevcuttur [17].

Gebelikte birçok üriner sistem değişikliği gözlelenmektedir. Normalde gebelikte ürik asit seviyeleri ve kreatinin düzeyleri düşme eğilimindedir. Hiperürisemi bazı çalışmalarda insülin rezistansına sebep olarak metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir [18]. Daha önce yapılan çalışmalarda obezite, diyabetes mellitus gibi dejeneratif hastalıklarda plazma disülfid seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca tiol/disülfid oranındaki farklılıkların da hücrel yapılar da değişikliğe neden olduğu da gösterilmiştir [19-21].

Çalışmamızda ilk trimesterde Down sendromu taranması amacıyla başvuran gebelerde demografik veriler, maternal faktörler ve biyomarker değerlerinin birleştirilmesi, oksidatif stres parametreleri ve tiol/disülfid dengesi çalışılması yoluyla elde edilen sonuçlarla ilk trimesterde GDM'nin öngörülebilmesi amaçlanmıştır. GDM gelişen gebelerde ve normal glukoz toleransı olan gebelerdeki Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG), yüksek duyarlıklı C-reaktive protein (hs-CRP), ürik asit, kreatinin, albümin, total oksidan kapasite (TOS), total antioksidan kapasite (TAS) seviyeleri ile oksidatif stabilite indeksi (OSI) karşılaştırılacaktır. Biyomarkerların gestasyonel diyabetes mellitus tanısını öngörü değerleri belirlenecektir

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gebelikte Diyabet

Diyabet gebelikteki en sık komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Diyabeti olan kadınlar gebelik öncesi bilenen diyabeti olanlar (pregestasyonel veya aşikar) ve gebelik esnasında tanı alanlar (gestasyonel) olarak iki gruba ayrılır[22]. Gebelikte diyabet insidansı 1989-2004 yıllarının kapsayan 15 yıllık süre içerisinde %40 artış göstermiştir[23].

2.1.1 Gebelikte white sınıflaması

Günümüzde nadiren kullanmakta olduğumuz White sınıflaması 1990'lı yılların ortalarına kadar gebelerde diyabetin yönetiminde esas yapı taşı olmuştur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği 2012,2013 yıllarından itibaren White sınıflaması yerine diyabetin gebelikten önce başlamış olmasına veya ilk kez gebelikte tanı konmuş olmasına odaklanmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 2012 yılında önerilen sınıflandırma tercih edilmektedir (tablo-1)[24].

Tablo 1: Gebelikte diyabet için önerilen sınıflandırma sistemi

Gestasyonel diyabet: Gebelik esnasında diyabet tanısı almış ve aşikar (tip1 ve tip2) diyabet olarak tanımlanamayan	
Tip1 Diyabet	Tip2 Diyabet
Beta hücre yıkımına bağlı olarak mutlak insülin yetmezliği görülür	İnsülin direnci artışına bağlı yetersiz insülin salınımı sonucu oluşan diyabet
a. Vasküler komplikasyonların eşlik etmediği	a. Vasküler komplikasyonların eşlik etmediği
b. Vasküler komplikasyonların eşlik ettiği	b. Vasküler komplikasyonların eşlik ettiği
Diğer: genetik kökenli, pankreas hastalıkları ile ilişkili, ilaçların tetiklediği ya da kimyasal kaynaklı	

2.1.2 Pregestasyonel diyabet

Tip 2 diyabetprevalansının belirgin olarak genç popülasyondagöstermiş olduğu artış diyabetten etkilenen gebelik sayısında artışa neden olmaktadır [25].Yapılan bir çalışmada 2003 yılında yaşa göre düzeltilmiş prevalansın son 12 yıl içerisinde her 1000 kadında 14.5 olgudan 47.9 olguya yaklaşık olarak 3 kat arttığı bildirilmiştir [26].Gebelik öncesi tanı

konulmamış diyabetik gebe kadınların sayısında artış izlenmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı almış birçok kadının aslında daha önce tanısı konulmamış tip 2 diyabet olma olasılığı vardır [27]. Gerçektegestasyonel diyabeti olan kadınların %5 ila 10 unda gebelikten hemen sonra diyabet görülmektedir [22].

2.1.2.1 Tanı

Yüksek plazma glukoz düzeyleri, glukozüri ve ketoasidoz ile tanı konulabildiği gibi rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi >200 mg/dl ile birlikte polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı veya açlık glukoz düzeyi 125mg/dl nin üzerinde olması gibi klasik bulgu ve semptomların eşlik etmesi ADA (2012) ye göre aşikar diyabet kabul edilmektedir. Minimal metabolik bozukluğu olan kadınların saptanması daha zordur. Aşikar diyabeti tanımlamak için, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups=IADPSG) Konsensus Paneli(2010) gebelik öncesi prenatal bakım aşamasında açlık ve rastgele plazma glukoz ve glikozile hemoglobin (HbA1c) eşik değerleri belirlemiştir (tablo-2). Bu testlerin yüksek riskli gruplara yapılması gerekliliği veya evrensel olması konusunda fikir birliği yoktur. Bu eşik değerlerle gebelikte konulan diyabet tanısı postpartum doğrulanmalıdır. Aile öyküsü, iri bebek doğum öyküsü, persiste glukozüri, açıklanamayan fetal ölüm gebe kadınlardaki bozulmuş karbonhidrat metabolizması için risk faktörleridir.

Tablo 2: Gebelikte aşikar diyabet tanısı

Gliseminin değerlendirme ölçütleri	Eşik değer
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	En az 126
Hemoglobin A _{1C} (%)	En az 6.5
Random plazma glukozu (mg/dl)	En az 200

2.1.2.2 Gebelik üzerine etkisi

Pregestasyonel(aşikar) diyabette embriyo, fetüs ve anne doğrudan diyabetle ilişkili ciddi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Aşikar diyabet sonuçları başta altta yatan kardiyovasküler veya böbrek hastalığının derecesine bağlı olmakla birlikte glisemik kontrolün derecesine bağlıdır. Yapılan bir çalışmada pregestasyonel diyabeti olan ve olmayan kadınları

karşılaştırmış. Pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, preterm eylem, makrozomi, fetal büyüme kısıtlılığı, perinatal ölümlerde anlamlı artış görülmüştür[28].

2.1.2.2.1 Fetal etkiler

2.1.2.2.1.1 Spontanabortus

Erken gebelik kaybının kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Tip 1 diyabeti olan 215 kadın 9. Gebelik haftası öncesi prenatal bakıma alındığı bir çalışmada bunların yüzde 24'ünde erken gebelik kaybı görülmüştür [29]. Başlangıç glikohemoglobin A_{1C}konsantrasyonu yüzde 12'nin üzerinde olanlarda veya preprandiyalglukoz konsantrasyonları 120 mg/dl nin üzerinde persiste edenlerde risk artmıştır. Pregestasyonel diyabeti olan 127 İspanyol kadında yapılan başka bir çalışmada kötü glisemik kontrol glikohemoglobin A_{1C}konsantrasyonunun yüzde 7'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Bu kadınlarda spontan düşük oranı üç kat artmıştır [30].

2.1.2.2.1.2 Preterm doğum

Aşık diyabet preterm doğum için tartışmasız bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada 1307 pregestasyonel tip 1 diyabeti olan kadının doğumunu incelemişlerdir. Genel obstetrikpopulasyonda %6.8 olan preterm doğum oranı bu hastalarda yüzde 26'dan daha yüksektir. Ayrıca bunların yaklaşık yüzde 60'ında obstetrik veya medikal komplikasyonlara bağlı preterm doğum belirtisi görülmektedir [31].

Kanada'da yapılan başka bir çalışmada preterm doğum insidansı yüzde 28'dir, normal populasyona göre 5 kat arttığı tespit edilmiştir [28].

2.1.2.2.1.3 Malformasyonlar

Tip 1 diyabeti olan kadınlarda majormalformasyoninsidansı iki kat artmıştır ve %5 civarındadır [32,33]. Diyabetik gebeliklerdeki perinatal ölümlerin yaklaşık yarısını malformasyonlar oluşturmaktadır. Pregestasyonel tip 1 diyabeti olan kadınlarda majorkonjenitalanomali riski ikiye katlanmıştır. Konjenitalanomalilerin yarıdan fazlasını kardiyovaskülmalformasyonlaroluşturmaktadır [32]. Ulusal Doğum Defekti Önleme Çalışmasında pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda izole kardiyak defekt riski 4 kat artmış olup nonkardiyakdefektlerde iki kat artış görülmüştür [34]. Kaudal regresyon nadir görülen malformasyon olmakla birlikte genellikle maternal diyabetle ilişkilidir [35].

Prekonsepsiyonel ve erken gebelik dönemindeki kötü kontrollü diyabet,ağır malformasyon riski artışına neden olan temel etkidir.İlk prenatal vizitteki artmış maternalglikohemoglobin

HbA_{1C} düzeyleri majormalformasyonlarla doğrudan ilişkili bulunmuştur [30]. Eriksson etiyojinin multifaktoryel olduğunu göstermiştir [36]. Maternalhiperglisemi birbiriyle bağlantılı en az üç moleküler zincir reaksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Kötü glisemik kontrol ve majormalformasyon risk artışının arkasındaki mekanizmayı açıklayabilmektedir [37]. Bunlar, hücrelipid metabolizmasındaki değişiklikler, toksiksuperoksid radikallerinin fazla üretimi, programlı hücre ölümünün aktivasyonudur. Bir çalışmada diyabetik fare embriyolarında hiperglisemi nedenli oksidatif stresin kardiyak nöralcrest hücrelerinin migrasyonunuinhibe ettiği gösterilmiştir [38].

2.1.2.2.1.4Farklı fetal büyüme

Maternalvasküler hastalığın ilerlemiş olmasına bağlı substrat yoksunluğu yadakonjenital anomaliler büyüme geriliğinin sebebi olabilir. Fetalmakrozomi daha çok pregestasyonel diyabetle ilişkilidir. Gebeliğin ikinci yarısında maternalhiperglisemi olur. Bu da fetalhiperinsulinemiye neden olarak aşırı somatik büyüme veya makrozomiye neden olur. Diyabetik kadın fetüsünde beyin haricindeki tüm organlar fetalmakrozomiden etkilenir. Gebelik haftasına göre iri bebeklerden antropometrik olarak farklıdırlar [39,40]. Annesi diyabetik olanların omuz ve gövdesinde aşırı yağ birikimi görülür. Bu da omuz distozisi ve sezaryen doğum sıklığını arttırmaktadır.

Ortalama maternal kan glukozkonsantrasyonusürekli, 130 mg/dl nin üzerinde olanlarda makrozomi görülme sıklığı artmaktadır [41].İskandinav kadınlarda yapılan bir çalışmada makrozomi görülme sıklığı tip 1 diyabet olanlarda %35, tip 2 diyabet olanlarda %28, gestasyonel diyabet olanlarda % 24 olarak bulunmuştur[42]. Normal gebeliklerle kıyaslandığında diyabetik annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlığı daha fazladır. Ultrasonografik incelemede diyabetik annelerin fetuslarınınabdominal çevresi farklı geliştiği görülmüştür. Baş çevresinin abdominal çevreye oranları (HC/AC) karşılaştırıldığında ortaya çıkan orantısız büyüme makrozomigelişen diyabetik gebeliklerde görülmektedir [42]. Bu bulgular tüm diyabetik annelerin bebeklerinde büyümenin hızlandığını gösteren çalışmalarla uyumludur. 29 ila 39. Haftalar arasındaki 423 diyabetik gebede yapılan çalışmada fetalsonografik bulgular incelenmiştir. Kötü glisemik kontrolü olan kadınlarda fetal büyüme artışı belirgin izlenmiştir [43].

2.1.2.2.1.5Açıklanamayan fetal kayıp

Tip 1 diyabetik kadınlardaki fetal ölüm riski normal popülasyona oranla 3 ila 4 kat daha yüksektir [31]. Belirgin plasental yetmezlik, ablasyo, fetal büyüme kısıtlılığı veya

oligohidramniosis gibi sık rastlanan faktörler görülmediğinden bu fetal ölümler açıklanamayan ani ölümler olarak tanımlanmaktadır. Bu bebekler tipik olarak gebelik yaşından büyüktürler ve genellikle 35. Gebelik haftası ve sonrasında doğum öncesi ölümler [44].

Açıklanamayan ölü doğumlar kötü glisemik kontrolle ilişkilendirilmiştir. 1990 ve 2000 yılları arasındaki açıklanamayan ölü doğumların üçte ikisinde suboptimal glisemik kontrol saptanmıştır [45]. Aynı zamanda diyabetik anne fetüslerinde genellikle laktik asit düzeyleri yüksek tespit edilir. Yapılan bir çalışmada, fetüslerin umbilikal venöz kan pH'ının diyabetik gebelerde düşük olduğu ve fetal insülin seviyeleriyle arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bildirilmiştir [46,47]. Bu bulgular hiperglisemiye bağlı oluşan oksijen ve fetal metabolit taşınmasındaki kronik değişikliklerin açıklanamayan fetal ölümlerin altında yatan sebep olabileceği varsayımını desteklemektedir [48]. Buna rağmen kontrolsüz hipergliseminin hangi mekanizmalarla artmış laktik asit düzeylerine ve fetal asidoza nasıl yol açtığı tam olarak izah edilememektedir.

Plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişen ölü doğumlar aşikar diyabeti olan kadınlarda artmış sıklıkta görülmekle birlikte genellikle ağır preeklampsi ile ilişki göstermektedir. Hipertansiyon ve pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda fetal ölüm riski 7 kat daha fazla olmakla birlikte sadece diyabeti olanlarda bu riskin 3 kat arttığı tespit edilmiştir. Ölü doğumlar ayrıca ilerlemiş diyabet ve vasküler komplikasyonları olan kadınlarda artmıştır. Maternal ketoasidoz da fetal ölüme neden olabilir [22].

2.1.2.2.1.6 Hidramniyoz

Diyabetik gebeliklerde genellikle amniyotik sıvı miktarında artış izlenir. Yapılan bir çalışmada pregestasyonel diyabeti olan gebelerin %18'inde hidramniyoz olduğu 3. trimesterde yapılan amniyotik sıvı indeksi ölçümünün 24 cm'den büyük olmasıyla tespit edilmiştir. [50]. Tam olarak kanıtlanamasa da fetal hiperglisemiye bağlı poliürihidramniyozun nedeni varsayılmaktadır [22]. Diyabetik kadınlarda amniyotik sıvıdaki glukoz seviyeleriyle amniyotik sıvı indeksi paralellik göstermektedir [51]. Bu bulgu hidramniyoz ve diyabet arasındaki ilişkinin artmış amniyotik sıvı glukoz konsantrasyonunun bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Diyabetik kadınlarda yapılan retrospektif bir çalışmada 3. Trimester artmış HbA_{1C} seviyeleri hidramniyozla ilişkili olduğu yönündedir [50].

2.1.2.2 Neonatal etkiler

Fetal sağlık ve olgunluk tesleri henüz ortaya çıkmadan önce açıklanamayan fetal ölümleri önlemek amacıyla miadından önce planlanmış doğum diyabetli kadınlarda tercih edilmekteydi. Bu uygulama terk edilmiş olsa da diyabetli kadınlarda preterm doğum sıklığı hala yüksektir. Bu durumun çoğunlukla nedeni ilerlemiş diyabete eşlik eden süperempoze preeklampsidir. Modern neonatal bakım hizmetleri immatüriteye bağlı yenidoğan ölümlerini büyük oranda azaltmıştır. Preterm doğumlara bağlı neonatal morbidite ise ciddi bir netice olmaya devam etmektedir [22].

2.1.2.2.1 Respiratuar distress sendromu

Diyabetik anne bebeklerinde respiratuar distress sendromunun nedeninin gecikmiş akciğer maturasyonu olduğu düşünölmekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda aşık diyabetten çok gestasyonel yaşın respiratuar distress sendromunu etkilediği öne sürölmüştür. Çok düşük doğum ağırlıklı 24 ila 33. gebelik haftasında doğan 19.399 yenidoğanla yapılan çalışmada diyabetik anne bebeklerinde respiratuar distress sendromu artışını kanıtlayamamışlardır [52].

2.1.2.2.2 Hipoglisemi

Doğum sonrası diyabetik anne bebeklerinde ani plazma glukoz seviyeleri düşüşü görülür. Bu durumun nedeni kronik maternal hiperglisemiye bağlı olarak fetal β -adacık hücrelerinde hiperplazi olmasıdır. Doğum sırasında tutarsız glukoz seviyeleri gözlenen anne bebeklerinde 45 mg/dl'den düşük glukoz konsantrasyonları görülür [53]. Tip 1 diyabeti olan Finlandiyalı kadınlarda 20 yıllık dönemde yapılan analize göre neonatal hipoglisemi insidansında zamanla anlamlı azalma görölmüştür [54]. Yazarlar bu durumu sık kan glukoz seviyesi ölçömlerine ve bu yenidoğanların aktif erken beslenmesine bağlamışlardır. Hipoglisemik yenidoğanların erken tanınması ve tedavi edilmesi olumsuz sekelleri en aza indirmektedir.

2.1.2.2.3 Hipokalsemi

Diyabetik anne bebeklerinde görölen metabolik düzensizliklerden biri olan hipokalsemi, term yenidoğanlarda total serum kalsiyum düzeyinin 8mg/dl'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Bunun sebebi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Magnezyum- kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar, asfiksi ve preterm doğum olası teoriler arasındadır. Tip 1 diyabeti olan 137 gebe kadına sıkı glukoz kontrolü veya rutin glukoz kontrolü yapılmıştır. Rutin glukoz kontrol grubundaki yenidoğanların üçte birinde hipokalsemi görölmürken, sıkı kontrol grubundakilerin %18'inde hipokalsemi görölmüştür [55].

2.1.2.2.4 Hiperbilirubinemi ve polisitemi

Diyabetik annelerin yenidoğanlarında görülen hiperbilirubineminin patogenezi net belli değildir. Esas ilişkili sebep bilirubin yükünde artışa sebep olan yenidoğan polisitemisidir. Polisitemi, hipoksiye fetal yanıt olarak düşünülmektedir. Bu fetal hipoksinin sebebi hiperglisemiye bağlı oksijene maternal meyil artışı ile fetal oksijen tüketimidir [56]. İnsulin benzeri büyüme faktörleriyle birlikte bu hipoksi fetal eritropoetin düzeylerinde ve eritrosit üretiminde artışa sebep olmaktadır. Bu yenidoğanların yaklaşık %40'ında %65-70 hematokrit düzeyleri görülmektedir [46]. Renal ven trombozu polisitemi sebebiyle görülmektedir.

2.1.2.2.5 Kardiyomiyopati

Diyabetik anne bebeklerinde primer olarak interventriküler septumu etkileyen hipertrofik kardiyomiyopati görülebilir [57]. Bazı ciddi olgularda bu kardiyomiyopati obstruktif kardiyak yetmezliğe sebep olabilir. Bir çalışmada pregestasyonel diyabeti olan 26 kadının fetuslarında seri ekokardiyografi yapılmış, diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında ilk trimesterde fetal diyastolik disfonksiyon belirgin olarak izlenmiştir. Üçüncü trimesterde diyabetik anne fetuslarında fetal interventriküler septum ve sağ ventrikül duvarı daha kalın izlenmiştir. Kardiyak disfonksiyon, bu yapısal bozukluklardan önce gelmektedir [58]. Çoğu etkilenmiş yenidoğan doğumda asemptomatikler ve hipertrofi doğumdan sonraki aylar içinde kaybolabilmektedir. Bu düzelmelerin sebebi maternal hipergliseminin ortadan kalkması olduğu düşünülmektedir [59]. Aksine; fetal kardiyomiyopati erişkin kalp hastalığına da ilerleyebilmektedir.

2.1.2.2.3 Uzun dönem kognitif gelişim

İntrauterin metabolik durumlar çocukların nörolojik gelişimiyle ilişkilidir. Bu durum diyabetik anne çocuklarında da geçerli olabilir. 139 diyabetik annenin çocuklarında yaptıkları çalışmada sıkı antepartum yönetime rağmen maternal hiperglisemi ile 11 yaşına kadarki entelektüel performansları arasında sıkı ilişki bulunmuşlardır [60]. İsveçte 700.000'den fazla erkeği içeren bir çalışmada diyabetik anneye sahip olanların zeka puanı 1 ila 2 puan daha düşük bulunmuştur [61]. Diyabetik anne bebeklerinin 1 yaşında hafıza performansı bozuklukları olabilmektedir [62]. Genetik ve çevre kaynaklı çocuklarda otizm riski (CHARGE) çalışmasında diyabetik kadınların çocuklarında otizm spektrumunda bozukluklar ve gelişimde gecikmeler daha sık görülmüştür [63]. İntrauterin çevrenin nörolojik gelişime etkisi postnatal olaylar nedeniyle karışıklığa sebep olsa da elde edilen veriler maternal diyabet, glisemik kontrol ve nörokognitif sonuçlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

2.1.2.2.4Diyabetin kalıtımı

Ebeveynlerden birisi etkilenmişse tip 1 diyabet gelişme riski %3 ila 4'tür. Tip 2 diyabet daha güçlü bir genetik komponente sahiptir. Her iki ebeveynde de tip 2 diyabet mevcutsa, gelişme riski %40'a çıkmaktadır. İleri anne yaşı ve maternal tip 1 diyabet önemli risk faktörleridir. [64]. Çocukluk çağı diyabetlerinde diyabetik annelerin emzirmesini sorumlu gösteren çalışmalar olduğu gibi bunun tersine, emzirmenin tip 2 diyabet riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [22].

2.1.2.2.5Maternal etkiler

Diyabet ve gebelik birbirini ciddi şekilde etkilemektedir ve maternal sağlık ciddi risk altındadır. Diyabetikretinopati dışında diyabetin uzun dönem komplikasyonları gebelikten etkilenmemektedir.

Maternal ölüm nadirdir; ancak diyabetik kadınlardaki oran yüksektir. Tip 1 diyabetli kadınlarda yapılan çalışmada maternal mortalite %0,5 bulunmuştur. Ölümün sebebi diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, hipertansiyon ve enfeksiyondur [65]. En morbid olanı ise iskemik kalp hastalığıdır. Koroner arter hastalığı olan kadınların - H grubu diyabet- ancak yarısı gebeliği atlatabilmiştir [22].

2.1.2.2.5.1Preeklampsi

Hipertansiyon diyabetik kadınlarda preterm doğumu tetikleyen gebelikle induklenen yada ağırlaşan bir komplikasyondur. Kronik ve gestasyonel hipertansiyonun, özellikle preeklampsinin, insidansı diyabetik annelerde anlamlı bir şekilde artmıştır. Aşırı diyabeti olanlarda preeklampsi riski üç dört kat daha yüksektir[49]. Kronik hipertansiyonu olan diyabetiklerde preeklampsi riski 12 kat artmıştır. Kronik hipertansiyon olsun veya olmasın vasküler komplikasyon ve proteinüri varlığı preeklampsi için risk faktörüdür. Diyabetik komplikasyonların ve preeklampsinin parogenezinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Tip 1 diyabeti olan gebelerin 24.haftadaki HbA_{1C} değerleri karşılaştırıldığında preeklampsinin glukoz kontrolüyle ilişkili olduğu görülmektedir[22].

2.1.2.2.5.2Diyabetik nefropati

Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenlerinden biridir. Klinik olarak tespit edilebilen nefropati mikroalbuminüri ile başlar(30-300mg/24 saat). Bu durum en erken diyabet başladıktan 5 yıl sonra ortaya çıkar. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda makroalbuminüri (>300mg/24 saat) gelişir. Hipertansiyon da bu dönemde eşlik eder.sonraki 5-10 yıl içerisinde de böbrek yetmezliği gelişir.

Diyabetik gebe kadınların yaklaşık %5'inde böbrek tutulumu daha önceden mevcuttur. Bunların yaklaşık %40'ında preeklampsi gelişimi gözlenir. Genel olarak gebelik diyabetik nefropatiyi kötüleştirmez. Aksine; orta ila ciddi renal bozukluğu olan kadınlarda ise gebelik renal hastalığın progresyonunu hızlandırabilir [66]. Diyabetik nefropatisi olan kadınların renal yetmezliğe ilerlemesindeki ana prediktif faktörler gebelik öncesi ve esnasında hastaların hipertansiyonu, glomerulopatisi veya belirgin proteinürisi olmasıdır.

2.1.2.2.5.3Diyabetik retinopati

Retinal vaskülopati hem tip 1 hem tip2 diyabet için son derece spesifik bir komplikasyondur. İlk ve en yaygın görülebilir lezyonlar küçük mikroanevrizmalara bağlı nokta hemorajilerdir. Tip 1 diyabetli kadınların 8.gebelik haftasında neredeyse üçte ikisinde retinal değişiklikler izlenmiştir. Erken gebelik haftasındaki Tip 2 diyabet olan kadınların ise %14'ünde retinopati bulguları saptanmıştır [67].

Öncesinde retinopati olması progresyon açısından tek bağımsız risk faktörüdür. Retinopatinin progresyonuyla ilişkilendirilen diğer risk faktörleri hipertansiyon, yüksek insulin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyleri ve erken gebelikte saptanan maküler ödemdir [67].

2.1.2.2.5.4Diyabetik nöropati

Gebelerde periferik simetrik sensorimotor diyabetik nöropati nadiren görülür. Fakat; diyabetik gastropati olarak görülen formu gebelikte sorunlara neden olmaktadır. Bulantı, kusma, beslenme problemleri ve glukoz kontrolünde bozukluklara neden olabilmektedir.Gastroparezisi olan kadınlarda morbidite riski artmakta ve kötü perinatal sonuçlar görülebilmektedir [68].

2.1.2.2.5.5Diyabetik ketoasidozis

Diyabetik gebelerin yaklaşık %1'inde diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişir. Genellikle tip 1 diyabetiklerde görülse de tip 2 diyabetiklerde ve gestasyonel diyabetiklerde de sıklığı giderek artmaktadır. Hiperemesis gravidarum, tokolitik amaçlı verilen β -mimetikler, enfeksiyon ve fetal akciğer gelişimi için verilen kortikosteroidler diyabetik ketoasidoza neden olabilmektedir. DKA glukagon gibi karşı düzenleyici hormonların aşırı arışıyla birlikte insulin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu durum glukoneogeneze ve keton cisimcikleri oluşumuna neden olmaktadır [22].

Fetal kayıp insidansı DKA'larda %20'dir. Gebelerde ketoasidoz gebe olmayanlara göre daha düşük eşik değerlerdeki kan glukoz düzeylerinde görülür. Çin'de yapılan bir çalışmada gebe

kadınlarda glukoz düzeyi ortalama 293mg/dl olanlarda DKA geliştiği görülmüşken gebe olmayanlarda bu değer ortalama 495mg/dl'dir[69]. Gebelerde diyabetik ketoasidozun yönetiminde en önemlisi salin veya ringer laktat solüsyonlarıyla rehidratasyon yapılmasıdır.

2.1.2.2.5.6 Enfeksiyonlar

Diyabetik gebeliklerde her türlü enfeksiyon riskli artmıştır. Tip 1 diyabeti olan gebelerin %85'inde en az bir kez enfeksiyon görülmekteyken diyabeti olmayan gebelerde bu oran %25'tir. En sık görülen enfeksiyonlar kandida vulvovajiniti, üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve puerperal pelvik sepsistir. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri riski iki kat artmıştır. Diyabetik olmayan kadınlarda pozitif idrar kültürü %10 oranında görülmekte iken diyabetik gebelerde bu oran %25'e çıkmaktadır. Sezaryen sonrası yara yeri enfeksiyonları pregestasyonel diyabeti olan hastalarda 2 ila 3 kat artmaktadır [22].

2.1.2.3 Gebelikte diyabetin yönetimi

Gebelikte diyabete yaklaşım gebelik öncesinde başlamalı ve her trimesterde belirli hedefleri içermelidir. Maternal glisemik kontrolle gebelik komplikasyonlar ilişkili olduğundan gebelikte glukoz hedeflerine ulaşım için yaklaşımlar daha agresif olmaktadır.

2.1.2.3.1 Prekonsepsiyonel bakım

Diyabetik gebeliklerde erken gebelik kaybı ve konjenital malformasyonları önlemek için gebelikten önce medikal bakım ve eğitim önerilmektedir. Ancak; gebeliklerin yaklaşık yarısı plansız bir şekilde gerçekleşmekte ve diyabetik kadınların gebelikleri suboptimal glukoz kontrolü ile başlamaktadır [22].

ADA insulin kullanarak prekonsepsiyonel glukoz kontrolü sağlanmasını önermektedir. Açlık glukoz düzeylerini 70-100 mg/dl, tokluk glukoz düzeylerini 100-129 mg/dl ve ortalama günlük glukoz konsantrasyonunu <110mg/dl olarak belirlemiştir [68]. Erken metabolik kontrolü değerlendirmede, son 4 ila 8 hafta içerisindeki kan glukoz ortalamasını gösteren glikozile hemoglobin düzeyleri kullanılabilir. ADA optimal HbA_{1C} değerini <7 olarak tanımlamıştır. HbA_{1C} <6,9 olan tip 1 diyabetik gebelerde konjenital anomali riskinde anlamlı artış görülmemektedir. Ancak; HbA_{1C} >10 olan gebelerde konjenital anomali riski 4 kat artmaktadır [70].

Gerekirse retinopati ve nefropati gibi diyabet komplikasyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi gebelik öncesi başlanmalıdır. Ayrıca; nöral tüp defekti riskini azaltmak için gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerinde 400 µg/gün folik asit kullanılmalıdır.

2.1.2.3.2 İlk trimester

Glukoz kontrolü monitorizasyonu önemlidir. Bu nedenle aşikar diyabeti olan kadınların erken gebelik döneminde hastaneye yatırılarak kan şekeri regülasyonu sağlanması ve eğitim verilmesi gerekebilmektedir.

2.1.2.3.2.1 İnsülin tedavisi

İnsülin, aşikar diyabeti olan gebelerde en iyi tedavi yöntemidir. Oral hipoglisemik ajanlar gestasyonel diyabette başarılı bir şekilde kullanılsa da, aşikar diyabette kullanımı sınırlıdır. Maternal glisemik kontrol, çoklu insulin enjeksiyonları ve diyet düzenlenmesi ile sağlanabilmektedir [22].

2.1.2.3.2.2 İzlem

Kapiller glukoz düzeylerinin glukometre ile hasta tarafından izlenmesi önerilmektedir. Gebelikte önerilen glukoz düzeyleritablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Bireysel kapiller kan glukoz seviyesi takibin hedefleri

Örnek	Seviye (mg/dl)
Açlık	≤ 95
Yemekten önce	≤ 100
Yemekten 1 saat sonra	≤ 140
Yemekten 2 saat sonra	≤ 120
02:00 – 06:00	≥ 60
Ortalama	100
HemoglobinA _{1C}	≤ %6

2.1.2.3.2.3 Diyet

Beslenme planlaması boy, kilo, glukoz intoleransının derecesine bağlı gerekli karbonhidrat ve kalori alımını sağlayarak uygun kilo alımını içerir [71]. Metabolik hedefler için yeterli karbonhidrat, yağ, protein karışımı diyetler uygulanmalıdır. Günlük minimum 175mg

karbonhidrat verilmelidir. Karbonhidrat alımı gün içine üç ana öğünle birlikte 2-4 ara öğün şeklinde dağıtılmalıdır [71]. Kilo verilmesi önerilmemektedir; ancak aşırı kilolu veya obez hastalarda kalori kısıtlaması yapılabilir. İdeal günlük diyet %55 karbonhidrat, %20 protein, %25 yağ içermeli, yağ içeriğinin %10'dan azı doymuş yağ olmalıdır.

2.1.2.3.2.4 Hipoglisemi

Diyabet ilk trimesterde dengesizlik göstermektedir. Tip 1 diyabetiklerde ilk trimesterde 2 saati aşabilen hipoglisemi atakları olabilmektedir. Bazen kendi semptomlarını tedavi edemeyecek kadar şiddetli hale gelebilmektedir. Maternal hipoglisemi gebeliğin 10 ila 15. haftalarında daha sık görülmektedir [29]. Tekrarlayan hipoglisemi atağı olan gebeleri öglisemik tutma çabalarında dikkatli olunmalıdır.

2.1.2.3.3 İkinci trimester

16 ila 20. gebelik haftaları arasında bakılan maternal serumda alfa-fetoprotein (AFP), 18 ila 20. haftalarda yapılan ayrıntılı ultrasonografik inceleme ile birlikte nöral tüp defektlerini ve diğer anomalileri berliemede kullanılmaktadır. Diyabetik gebelerde serum AFP düzeyleri daha düşük görülebilmektedir; buna AFP düzeylerini yorumlarken dikkat edilmelidir. Diyabetik gebeliklerde konjenital kalp hastalıkları 5 kat arttığından, ikinci trimesterde ultrasonografik değerlendirmede fetal ekokardiyografi önemlidir[72]. Ultrasonografide teknolojik gelişmelere rağmen obez diyabetiklerde fetal anomali değerlendirmesi güç olmaktadır.

İkinci trimesterde gebenin kendi kan glukoz ölçümü yapmasıyla öglisemi sağlanması yönetimde temel amaçtır. İlk trimesterdeki stabil olmayan dönemi stabil bir dönem takip eder. Sonrasında insuline karşı gelişen periferik direnç artışına bağlı olarak insulin gereksinimi artar.

2.1.2.3.4 Üçüncü trimester ve doğum

Son yıllarda diyabetiklerde görülen gebeliğin son dönemlerindeki fetal ölüm tehditi, üçüncü trimesterde fetal izlem programlarının başlaması gerekliliğine yol açmıştır. Fetal izlem; fetal hareketlerin sayımı, periyodik fetal kalp hızı monitorizasyonu, aralıklı biyofizik profil değerlendirilmesi ve kontraksiyon stres testi içerir. Bu testlere 32 il 34. haftalarda başlanılmalıdır[22].

Diyabetik gebeler özelleşmiş obstetrik komplikasyonlar açısından 2 haftada bir değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde glisemik kontrol sağlanmalı ve insulin dozları

düzenlenmelidir. Hastalara üçüncü trimester erken dönemlerinden itibaren bebek hareketlerini takip etmeleri önerilmelidir. 34. haftada insülin tedavisi alan tüm diyabetik gebelere yatış önerilmelidir. Hastanede yattıkları süreçte fetal hareket takibine devam ederler ve haftada 3 kez fetal kalp hızı monitorizasyonu yapılır. 38.haftada doğum planlanmalıdır.

Fetus aşırı büyük değilse ve serviks uygunsa doğum induksiyonu denenebilir. Diyabetik gebelerde iri bebeklerin doğum travmalarından kaçınmak için genellikle miad yada miada yakın dönemde sezaryen ile doğum yapılmaktadır. Özellikle vasküler hastalığı olan daha ileri diyabetik gebelerde doğum induksiyon başarısı düşük olduğundan sezaryen ile doğum sıklığı artmaktadır. Tip 1 diyabetik hastalarda sezaryen ile doğum oranı %70'lere ulaşmaktadır. Bunların üçte ikisi doğum eylemi başlamadan gerçekleşmektedir[73]. Doğum eylemindeki hastalarda maternal vücut kitle indeksi (VKI) > 25kg/m² olması ve düşük Bishop skoru bağımsız sezaryen endikasyonudur. HbA1C >6.4 olması bağımsız bir şekilde acil sezaryenle doğum için risk faktörüdür. Üçüncü trimesterde sıkı glisemik kontrol sağlanması geç dönem fetal riskleri azaltarak fetal endikasyonlara bağlı sezaryen oranını azaltacaktır.

Doğumun olacağı gün uzun etkili insülin dozunun azaltılması yada kesilmesi önerilmektedir. Doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin şekilde azalacağından, bu dönemde annenin insülin ihtiyacını karşılamak için reguler insülin kullanılmalıdır. Doğum eylemi sırasında ve doğum sonrasında normogliseminin sürdürülebilmesi için yeterli intravenöz sıvı desteği ve glukoz alımı sağlanmalıdır. Kapiller ve plazma glukoz seviyeleri özellikle aktif doğum eylemi sırasında sık sık takip edilmeli ve reguler insülin düzeyleri buna göre ayarlanmalıdır [22].

2.1.2.3.5 Puerperyum

Doğum sonrası ilk 24 saat veya postpartum dönem boyunca genellikle insülin ihtiyacı olmamaktadır. Takip eden birkaç gün içinde insülin ihtiyacı değişkenlik göstermektedir. Bu dönemde enfeksiyonlar acilen saptanmalı ve tedavi edilmelidir.

Puerperyum döneminde hastalar kontrasepsiyon açısından da bilgilendirilmelidir. Aşkar diyabeti olan kadınlarda gebelik öncesi optimal glukoz kontrolü sağlanması için etkin kontrasepsiyon uygulanması önemlidir [22].

2.1.3 Gestasyonel diyabet

Gebeliklerin %5 ila 6'sı gestasyonel diyabetin çeşitli formlarından etkilenmektedir. Gestasyonel diyabetin prevalansı ırk, etnik köken, yaş ve vücut kompozisyonu ile tarama ve

tanı kriterlerine göre değişmektedir. Gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Gestasyonel diyabet ilk kez gebelikte tanısı konan yada başlayan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır[74]. Bu tanım, hastanın tedavi için insülin kullanıp kullanmamasından etkilenmez ve öncesinde bilinmeyen aşikar diyabeti olanları da kapsar.

En önemli perinatal sonuç artmış fetal büyüme olup maternal ve fetal doğum travmalarına neden olabilmektedir. Gestasyonel diyabet uygun bir şekilde tedavi edildiğinde görülen fetal kayıplar genel populasyondan farklı değildir. Gestasyonel diyabetli hastaların yarısından fazlasında takip eden 20 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişmektedir. Uzun dönem komplikasyonlar içerisinde bu gebelerin çocuklarında obezite ve diyabet gelişimini gösteren kanıtlar vardır [22].

2.1.3.1 Tarama ve tanı

Kırk yılı aşkın süredir yapılan çalışmalara rağmen en uygun gestasyonel diyabet taraması için görüş birliğine varılamamıştır. IADPSG'nin 2010 yılında yayımlanmış olduğu tek basamaklı yaklaşım yönteminin sonuçları ortak bir konsensusa ulaşmada güçlüğe neden olmuştur[75]. Tek basamaklı yaklaşım tablo-4'te verilmiştir. ADA'nın tek basamaklı yöntemi onaylamasına rağmen Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testini(OGTT) uygun bulmayıp gestasyonel diyabetin taraması ve tanısında iki basamaklı yaklaşımı önermiştir[74].

Tablo 4: Gestasyonel Diyabet Tanısı için Eşik Değerler

Plazma glukoz	Glukoz konsantrasyonu eşik değeri (mg/dl)
Açlık	92
1. saat OGTT	180
2. saat OGTT	153

Önerilen iki basamaklı yaklaşım 50gr 1 saatlik OGTT ile başlar. Bu risk temelli selektif bir taramadır. Gestasyone ldiyabet için risk değerlendirmesi için kriterler 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışmayı'nda belirlenmiştir (Tablo-5). Ayrıca evrensel tarama da kabul edilebilir. Tarama, erken gebelik haftalarında glukoz intoleransı olduğu bilinmeyen gebelerde

24 ila 28. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. 50 gr tarama testi sonrasında sonuçlar eşik değer ve üzerindeyse tanı 3 saatlik 100gr OGTT ile konur.

Tablo 5: 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetin Tespitinde Risk Değerlendirme Stratejisi Önerileri

GDM risk değerlendirmesi: İlk prenatal muayenede riski belirle

Düşük risk: Aşağıdakilerin tamamı olması halinde rutin glukoz taramasına gerek yoktur.

GDM prevelansı düşük etnik topluluktan olmak

Birinci derece akrabalarda bilinen diyabet öyküsünün olmaması

Gebelik öncesi normal kiloda olmak

Normal doğum ağırlığı

Anormal glikoz metabolizma öyküsüne sahip olmamak

Kötü obstetrik öyküye sahip olmamak

Orta risk: 24-28. haftalar arasında kan glukoz düzeyleri aşağıdaki yöntemlerden biri ile gerçekleştirilir.

İki basamaklı yöntem: 50 gr OGTT sonuçlarda eşik değer ve üzeri saptanması halinde tanı için 100gr OGTT yapılır

Tek basamaklı yöntem: Herkese tanısal 100gr OGTT uygulanır.

Yüksek risk: Aşağıdakilerden biri ya da daha fazlasının mevcut olması halinde en erken süre içerisinde yukarıdaki yöntemlerden biri uygulanır.

Ciddi obezite

Tip 2 DM açısından kuvvetli aile öyküsü

Daha önceki gebelikte;

GDM öyküsü

Bozulmuş glikoz metabolizması olması veya glikozüri öyküsü olması

GDM tanısı konulamazsa testler 24-28. haftalar arasında ya da hiperglisemiye gösteren semptom veya bulguların olduğu herhangi bir zamanda tekrarlanmalıdır.

50 gr taramada plazma glukoz seviyeleri günün saatine yada son öğün zamanına bakılmaksızın 50 gr oral glukoz yüklemesinden 1 saat sonra ölçülür. En güncel derlemede 140mg/dl eşik değer alındığında sensitivitesi tanıda kullanılan 100gr eşik değerlerine bağlı olarak %74 ila 83 arasında değişmektedir[76]. Sensitivite 50 gr için eşik değer 135mg/dl alındığında hafifçe artarak %78 ila 85 olmaktadır. Spesifite ise; eşik değer

140mg/dl olduğunda %72 ila 85 iken, eşik değeri 135 mg/dl kabul edildiğinde %65 ila 81'e düşmektedir. ACOG 50 gr tarama testinde 135 yada 140mg/dl'yi kullanmayı öneriyor[74].

Gestasyonel diyabetli kadınların tarama ve tedavi gereksinimleriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. 24 ila 34. gebelik haftası arasındaki gestasyonel diyabetli kadınlar diyet, kan şekeri takibi ve insülin tedavisi alan çalışma grubu ve normal rutin prenatal bakım alan kontrol grubu olarak incelenmiştir. Gece açlığı sonrası kan glukoz düzeyi <100mg/dl ve 75gr glukoz solüsyonu içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyi 140-198mg/dl olanlar gestasyonel diyabet olarak tanımlanmıştır. Çalışma grubundaki hastalarda perinatal ölüm, omuz distozisi, fetal kemik kırığı, fetal sinir hasarı gibi komplikasyonlar daha düşük bulunmuştur. Doğum ağırlığının ≥ 4000 gr olması olarak tanımlanan makrozomi, çalışma grubundaki hastalarda %10 görülmekte iken, rutin prenatal bakım alan kontrol grubunda %21 sıklığında görülmektedir. Sezaryan doğum oranı her iki grupta da benzer görülmüştür[6].

Maternal Fetal Tıp Ünitesi Ağı tarafından yapılan randomize bir çalışmada biraz daha farklı sonuçlar bulunmuştur[77]. Perinatal morbidite oranlarını azaltmak için standart obstetrik bakım alan kontrol grubuyla diyet ve glukoz takibi yapılan grup karşılaştırılmıştır. Açlık kan glukoz düzeyi <95mg/dl olan kadınlar hafif gestasyonel diyabet olarak tanımlanmıştır. Ölü doğum, neonatal hipoglisemi, hiperinsülinemi, hiperbilirubinemi ve doğum travması gibi morbidite oranlarında farklılık görülmemiştir. Sekonder analizlerde tedavi alan grupta makrozomide %50 azalma, sezaryen oranında azalma, omuz distozisinde belirgin azalma görülmüştür.

Bu iki çalışma temel alınarak 2013 yılında Birleşik Devletler Önleyici Servisler Görev Grubu düşük riskli kadınların 24. gebelik haftasından sonra taramasını önermektedir. Ancak; bu Görev Grubu eldeki verilerin 24. haftadan önce tarama yapmanın fayda ve zararlarının dengesini değerlendirmede yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Gestasyonel diyabetin tanımlanmasında en uygun tolerans testi için uluslararası görüş birliği yoktur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO-1998) ve ADA (2013) 75gr 2 saat OGTT önermektedir [78,79]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013) ise bir gecelik açlıktan sonra 100gr 3 saatlik OGTT testi yapılmasını önermektedir [74]. 100gr tanısız OGTT kriterleri ve 75gr OGTT kriterleri tablo-6 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetin Tespitinde Oral Glukoz Tolerans Testi Tanı Kriterleri

Oral Glukoz Yüklemesi		
Zaman	100gr OGTT (mg/dl)	75gr OGTT (mg/dl)
Açlık	95	95
1. saat	180	180
2. saat	155	155
3. saat	140	—

Hiperglisemi ve olumsuz gebelik sonuçları (the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome = HAPO) çalışması

HAPO çalışması HAPO araştırma grubunun 2008 yılında yayımladığı 9 ülkede 15 merkezde gerçekleştirilmiş 23,325 gebeyi içeren 7 yıllık uluslararası bir çalışmadır. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda üçüncü trimesterdeki değişik düzeylerdeki glukoz intoleranslarının istenmeyen fetal sonuçlarla arasındaki ilişkiyi analiz etmişlerdir. Genel popülasyondaki 24 ila 32. gebelik haftası arasındaki gebe kadınlara gece açlığı sonrası 75gr OGTT uygulanmıştır. Kan glukoz düzeyleri açlık, 1. saat ve 2. saat olarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, tedavi gerektirecek ve çalışmadan çıkarılması gereken kadar yüksek değerlerdeki glukoz düzeyleri dışındaki sonuçları bilmemektedir. Bu üç zaman dönemindeki glukoz değerleri 7 kategoriye ayrılmıştır. Değerler doğum ağırlığının >90. persentil (LGA) olması, primer sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi, ve kordon serumunda C-peptid düzeylerinin >90. Persentil olması yönünden oranlarla ilişkilendirildi. C-peptid insülin üretimi sırasında oluşan ölçülebilir bir üründür. Her bir sonucun olasılık oranı açlık plazma glukozu < 75mg/dl gibi referans grup olarak en düşük kategori alınarak hesaplandı. Elde edilen veriler tüm zaman aralıklarındaki artan plazma glukoz düzeylerinin olumsuz sonuçlardaki artışla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

HAPO çalışmasının verilerinden sonra ‘Gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi için eşik değeri düşürmeli miyiz?’ sorusu tartışılmaya başlanmıştır. HAPO çalışmasında önerildiği gibi düşük derecelerdeki karbonhidrat intoleransının tedavi edilmesinin klinik sonuçlarda anlamlı düzelme sağladığını göstermenin zor olduğu kararına varılmıştır. Yararı klinik çalışmalarla kanıtlanmadan kriterlerin değiştirilmesi önerilmemektedir[80].

Uluslararası Diyabet ve Gebelik İşbirliği Çalışma Grubu(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group=IADPSG)IADPSG, 2008 yılında gestasyonel diyabetin tanı ve sınıflandırılması ile ilgili bir çalıştay desteklemiştir. HAPO çalışmasının sonuçlarının incelenmesinden sonra gebelikte hipergliseminin tanı ve sınıflandırılmasında öneriler geliştirmek amacıyla panel oluşturulmuştur. Bu panele göre gebelikte aşikar diyabetin tanısı tablo-2’de gösterildiği gibidir. Ayrıca gestasyonel diyabetin tanısı için tek basamaklı yaklaşım olan 75gr 2 saat OGTT önerilmektedir. HAPO çalışmasındaki açlık, 1.saat ve 2.saat glukoz değerleri eşik değer olarak alınmıştır. Gestasyonel diyabet tanısı için bu eşik değerlerden birine eşit veya yüksek olması yeterlidir (tablo-4). Bu önerilerin uygulanması gestasyonel diyabet prevalansını %17,8’e yükseltmiştir. Yani, tedavi gereksinimi olmayan hafif gestasyonel diyabeti olan kadınların sayısı 3 kat artmıştır [81].

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı İçin Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsensus Geliştirme Konferansı (National Institutes of Health Consensus Development Conference on Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus) IADPSG(2010) önerileri ve bu önerilerin ADA (2013) tarafından benimsenmesiyle birlikte Amerikan ulusal sağlık enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı (2013) düzenlenmiştir. Tüm dünyada standardizasyon sağlamanın yararlı olduğu savunulmaktadır. Ancak; IADPSG tarafından önerilen tek basamaklı tanı yönteminin benimsenmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013) gestasyonel diyabet tanısında iki basamaklı tarama ve tanı yöntemini önermeye devam etmektedir. Tek basamaklı yaklaşım sonucunda gestasyonel diyabet sıklığındaki 3 kat artışı dengeleyecek maternal ve perinatal sonuçlarda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

2.1.3.2 Maternal ve fetal etkiler

Gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları pregestasyonel diyabetinkilerden farklıdır. Aşikar diyabeti olan kadınlardan farklı olarak gestasyonel diyabette fetal anomali oranlarındaki artış anlamlı değildir [33]. Aşikar diyabeti olan kadınlarda olduğu gibi açlık glukoz düzeyleri yüksek olan kadınlarda açıklanamayan ölü doğum oranları artmıştır. Gebeliğin son 4-8 haftasında açlıkhiperglisemi düzeyi $>105\text{mg/dl}$ olması fetal ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir[82]. Progresif maternal hiperglisemi ile birlikte riskin artması IADPSG(2010) tarafından gebeliğin erken döneminde gebelik öncesi diyabeti olanları belirlemenin önemini vurgulamaya yöneltmiştir(tablo 2). Aşikar diyabeti olan kadınlara benzer şekilde gestasyonel diyabetle ilişkili maternal olumsuz sonuçlar hipertansiyon ve sezaryen doğumu içermektedir.

2.1.3.2.1 Fetal makrozomi

Gestasyonel diyabetin başlıca etkisi aşırı fetal büyüme veya makrozomidir. Maternal hiperglisemi özellikle gebeliğin 2.yarısında fetal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Bu, aşırı somatik büyümeyi uyarır. Makrozomiye bağlı zor doğumdan ve omuz distozisi gibi doğum travmalarından kaçınılması amaçlanmalıdır. Doğum ağırlığı <3500 gr olan yenidoğanlarla kıyaslandığında doğum ağırlığı ≥ 4200 gr olanlarda omuz distozisi riski 76 kat artmaktadır. Buna rağmen; diyabetik kadınlarda omuz distozisi için olasılık oranı 2'den azdır [83]. Gestasyonel diyabet risk faktörü olmasına rağmen omuz distozisine nadiren sebep olmaktadır.

Diyabetik annenin makrozik yenidoğanının karakteristik özelliği olan omuz ve gövde bölgesinde yağlanma, omuz distozisine ve sezaryen ile doğuma yatkınlığa neden olmaktadır [39,40]. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin fetal büyüme regülasyonunda rolü vardır. Bu proinslin benzeri polipeptitler hücre diferansiyasyonu ve bölünmesini uyarırlar ve neredeyse tüm fetal organlarda üretilirler. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 doğum ağırlığıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur [84]. HAPO çalışmasında 75 gr OGTT uygulanması sonrası yüksek maternal glukoz seviyeleriyle kord serum C-peptit düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Yüksek glukoz kategorisindeki yenidoğanların üçte birinde C-peptit düzeyleri >90. Persentil olarak bulunmuştur. Makrozomi ile ilişkili diğer faktörler epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, leptin ve adiponektindir [22].

2.1.3.2.2 Neonatal hipoglisemi

Neonatal hiperinsülinemi doğum sonrası dakikalar içinde hipoglisemiye neden olabilir. Eşik değere bağlı olarak insidansı değişmektedir. Term yenidoğanlarda eşik değer 35mg/dl olarak alınabilir [85]. HAPO çalışmasında tanımlandığı üzere maternal OGTT değerleri artışıyla klinik neonatal hipoglisemi insidansı artmaktadır. Görülme sıklığı % 1 ila 2 arasında iken, açlık glukoz değerleri ≥ 100 mg/dl olan kadınlarda %4,6'ya çıkmaktadır. Kord kanı insülin seviyeleri de benzer şekilde maternal glukoz kontrolüne bağımlıdır [86].

2.1.3.2.3 Maternal obezite

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda fetal makrozomi için vücut kitle indeksi (VKI), glukoz intoleransından daha önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Gestasyonel diyabet tanısında maternal obezite şaşırtıcı bir faktördür. Gestasyonel diyabet prevalansı VKI'deki her 1kg/m^2 artışta %1 artmaktadır [87]. Gestasyonel diyabet trunkal obezite ile artış gösterdiğinden kilo

dağılımının da etkili olduğu düşünülmektedir. 18 ila 22. gebelik haftalarında ultrasonografik olarak ölçülen maternal abdominal subkutanöz yağ kalınlığı artışının VKI ile korele olduğu ve gestasyonel diyabet öngörüsünde daha iyi olduğu bulunmuştur [88]. Gestasyonel diyabeti olan gebelerin gebelikte aşırı kilo alımı fetal makrozomi için ek risk faktörü oluşturmaktadır [89].

2.1.3.3Yönetim

Gestasyonel diyabeti olan kadınlar açlık glukoz düzeylerine göre fonksiyonel iki gruba ayrılabilirler. Açlık plazma glukoz seviyesi <95mg/dl veya postprandiyal 2.saat plazma glukoz seviyesi <120mg/dl düzeyleri diyet düzenlenmesi ile sağlanamıyorsa farmakolojik ajanlar tercih edilmelidir [74]. Diyet uygulaması öncesi açlık hiperglisemi düzeyleri ≤ 105mg/dl olanlarda farmakolojik tedavinin yeri net değildir. Fetal riskten korunmak için ideal glukoz eşik değerlerini tanımlayan çalışmalar yoktur. Ancak; HAPO çalışmasında diyabet tanısında kullanılan glukoz eşik değerlerinin altında fetal risk artışı olduğu gösterilmiştir. Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansında açlık kapiller glukoz düzeyinin ≤95mg/dl olarak önerilmiştir.

Gestasyonel diyabetin tedavisiyle preeklampsi, omuz distozisi ve makrozomi insidansında anlamlı azalma görülmüştür. Ancak; neonatal hipoglisemi ve çocuklarda gelecekteki metabolik sonuçlar üzerine etkisi kanıtlanamamıştır [90].

2.1.3.3.1Diyabetik diyet

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda diyet danışmanlığı ve takibin önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır [6,77]. ADA, kiloya ve boya bağlı bireysel beslenme danışmanlığı önermektedir [71]. Beslenme önerileri normoglisemi sağlanmasına ve ketoasidozu önlemeye yönelik olmalıdır. Günlük ortalama kalori alımı 30-35kcal/kg'dır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği karbonhidrat alımını günlük ihtiyacın %40'ı olarak sınırlamayı önermektedir. Kalan kalori ihtiyacı %20 protein, %40 yağ olarak düzenlenmelidir [74].

Gestasyonel diyabeti olan hastalara en uygun diyet belirlenememiş olsa da ADA, VKI>30 kg/m² olan obez hastalarda %30 kalori kısıtlanmasının(25kcal/kg/gün) faydalı olacağını önermiştir. Çocuklarda psikomotor gelişim geriliğiyle ilişkili olan ketonüri için haftalık izlenmelidir [56]. Gestasyonel diyabeti olan obez kadınların yenidoğanlarının fazla doğum ağırlığını azaltmak için insülin kullanımı gerekmektedir [91].

2.1.3.3.2 Egzersiz

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneğinin yaptığı araştırmalara göre egzersiz kardiyorespiratuar sağlığı düzeltmeye faydalı olmakta ancak gebelik sonuçlarına etki etmemektedir. Gebelikte fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet riskini alattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [92]. Direnç egzersizleri kilolu gestasyonel diyabeti olan kadınlarda insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısında VKI $24,8 \pm 3,2$ olan gebelere 1 haftalık egzersiz programı uygulanmış ancak; gestasyonel diyabetten koruma sağlanamamış ve insülin rezistansı iyileştirilememiştir [93]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği gestasyonel diyabetli kadınlarda tedavinin bir parçası olarak orta derecede egzersiz programı önermektedir [74].

2.1.3.3.3 Glukoz izlemi

Diyet tedavisi alan gestasyonel diyabetli kadınların kendi günlük glukoz ölçümlerini yaparak takip edilmeleri önemlidir. Günlük glukoz ölçümlerini kendi yapan kadınlarda kliniğe gelerek haftada birkaç kez glukoz ölçümü yaptıran kadınlara oranla makrozomi gelişimi daha az izlenmiş ve kilo alımı daha az olmuştur [94].

Gestasyonel diyabet için postprandiyal izlem preprandiyal izlemde daha değerlidir. Açlık hiperglisemisi için insülin tedavisi alan gestasyonel diyabetli kadınların kapiller kan glukoz düzeyleri glukometri ile ölçülmüştür. Yemeklerden önce ve yemeklerden sonra 1. saatte glukoz düzeyleri takibe alınan hastalar randomize seçilmiş olup kan glukoz takibinde postprandiyal izlemin daha anlamlı olduğu bulunmuştur. Neonatal hipoglisemi preprandiyal izlemde %21'ken postprandiyal izlemde %3; fetal makrozomi preprandiyal izlemde %42 iken postprandiyal izlemde %12; distosiye bağlı sezaryan doğum oranı preprandiyal izlemde %39 iken postprandiyal izlemde %24'tür. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği günde 4 kez kan şekeri takibini önermektedir, açlık kan şekeri ve her öğünden sonra 1. yada 2. saat kan şekeri [74].

2.1.3.3.4 İnsülin tedavisi

Beslenme ve diyet tedavisi ile hedef kan şekeri değerleri sağlanamayan gestasyonel diyabetli gebelerde insülin tedavisi standart tedavidir. İnsülin plasentayı geçmez ve sıkı glisemik kontrol sağlanabilir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde açlık kan şekeri düzeyleri 95mg/dl 'nin üstünde seyrediyorsa farmakolojik tedavi olan insülin tedavisine geçmek gerekmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği yemeklerden sonra 1. saat kan şekeri düzeyi $>140 \text{mg/dl}$ veya 2. saat kan şekeri $>120 \text{mg/dl}$ olan kadınlarda da İnsülin kullanımını önermektedir [74].

İnsülin başlangıç dozu 0,7-1,0 ünite/kg/gün olmalı ve gün içine bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır [74]. Kısa etkili insülinlerle orta etkili insülinler kombine verilebilir; doz ayarlamaları gün içerisindeki kan şekeri takibine göre ayarlanmalıdır. İnsülin kullanım eğitimi kısa süreli hastanede yatarak takiple yada özelleşmiş polikliniklerde yapılmalıdır. İnsülin aspart ve insülin lispro gibi insülin analogları reguler insülinde çok daha hızlı etki başlangıcına sahiptirler; tokluk kan şekeri yönetiminde faydalı olabilirler. Gestasyonel diyabette bu analogların kullanımıyla ilgili deneyimler kısıtlıdır.

2.1.3.3.5Oral hipoglisemik ajanlar

Gestasyonel diyabet tedavisinde gliburid(micronase) ve metformin(glucophage)'in güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır. Her iki rejimde de benzer normoglisemik değerler bulunmuştur. Gliburide özgü neonatal komplikasyonlara rastlanmamıştır. Açlık kan şekeri >110 mg/dl olan kadınlar gliburid tedavisine yeterli yanıt vermemiştir. Gliburidin plasentayı geçmediği düşünülmekteydi ancak maternal korddan bakıldığından maternal düzeylerin yarısına yakın gliburid konsantrasyonlarına rastlanmıştır [22].

Polikistik over sendromu nedeniyle gebelik boyunca uygulanan metformin tedavisi gestasyonel diyabet insidansını azaltmaktadır. Gebelikte metformin kullanımı fetusa geçtiğinden sık değildi. İnsülin veya metformin kullanan gebe kadınlar kıyaslandığında neonatal hipoglisemi, respiratuar distress sendrom, fototerapi, doğum travması, 5.dakika Apgar değeri ≤ 7 olması ve preterm doğum açısından sonuçlar benzer bulunmuştur [95]. Metformin ve insulin kullanımında benzer sonuçlar bulunması, metforminin olumsuz perinatal sonuçlara sebep olmadığını göstermiştir. Gliburid kullanan kadınların yalnızca %4'ünde insülin ihtiyacı olmasına rağmen metformin kullananlarda insülin ihtiyacı %46'ya çıkmaktadır [96]. İnsülinle kıyaslandığında gliburid veya metformin kullanan gestasyonel diyabetiklerin maternal veya yenidoğan komplikasyonlarında artış görülmemiştir [97].

Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi (FDA) tarafından gestasyonel diyabette kullanımı için onay almamasına rağmen oral hipoglisemik ajanların kullanımı giderek artmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği gestasyonel diyabeti olan kadınlarda glisemik kontrol sağlanmasında birinci basamak tedavide insulin gibi gliburid ve metformin kullanımını onaylamaktadır [74].Ancak; uzun dönem sonuçları henüz araştırılmadığından hipoglisemik ajan kullanımında hastalar bilgilendirilmelidir.

2.1.3.4Obstetrik yönetim

İnsülin kullanımı gerekmeyen gestasyonel diyabetli kadınlarda erken doğum veya diğer girişimler nadiren gerekmektedir. Antepartum fetal değerlendirmenin zamanı veya değeri hakkında fikir birliği yoktur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği [74] gestasyonel diyabeti olanlarda ve kötü glisemik kontrolü olanlarda fetal izlemi önermektedir. Gestasyonel diyabeti olan gebeler üçüncü trimesterde fetal hareket takibi konusunda eğitilmelidir. İnsülin tedavisi alanlar 34.gebelik haftasından sonra hastaneye yatırılmalı ve haftada 3 kez fetal monitorizasyon uygulanmalıdır.

Gestasyonel diyabeti olan ve yeterli glisemik kontrolü olan gebeler izlenmelidir. Omuz distozisini önlemek için normal doğum eylemi yerine elektif doğum induksiyonu tercih edilmesi tartışmalıdır. İnsülin tedavisi alan diyabetiklere, gestasyonel diyabeti olanlar dahil, 38.haftada doğum induksiyonu uygulandığında doğum ağırlığı >90.persentil olan yenidoğanların oranı %23'ten %10'a gerilemiştir [98]. Sezaryan doğum oranı, omuz distozisi veya yenidoğan sonuçlarında fark görülmemiştir. Gestasyonel diyabetli term gebelikte elektif doğum induksiyonuyla fetal makromozisi oranı azalmaktadır [99]. Ayrıca eldeki verilerin kesin sonuçlar çıkarma olasılığı sınırlı olduğunu vurgulamışlardır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği de gestasyonel diyabetli gebelerde doğum zamanı ile ilgili kanıta dayalı öneri yapılamayacağını belirtmişlerdir [74].

Aşırı büyük fetuslarda brakial pleksus zedelenmesinden korunmak için elektif sezaryen ile doğum tercih edilebilir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği gestasyonel diyabetli gebelerde ultrasonografik olarak tahmini doğum kilosu ≥ 4500 gr olanlarda sezaryen ile doğumu önermektedir [74]. Brakial pleksus hasarının insidansında elektif sezaryen ile doğumun anlamlı bir etkisi yoktur.

2.1.3.5 Postpartum değerlendirme

Postpartum değerlendirmenin amacı gestasyonel diyabeti olan kadınların yaklaşık %50'sinde 20 yıllık süreç içinde aşikar diyabet gelişmesi temeline dayanmaktadır. Beşinci Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansında gestasyonel diyabet tanısı konulan kadınların postpartum 6-12 hafta sonra 75gr OGTT ile taranmasını önermektedir. Bu değerlendirmeler ADA sınıflandırmasıyla birlikte tablo-7 te gösterilmiştir [99]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği aşikar diyabet tanısı için açlık kan şekeri veya 75gr-2saatlik OGTT yapılması önermektedir [74]. ADA (2011) gestasyonel diyabet öyküsü olup postpartum kan şekerleri normal seyreden kadınlara 3 yılda bir tarama testi yapılmasını önermektedir [100].

Tablo 7: 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: Gestasyonel Diyabetli Gebelikten Sonra Önerilen Metabolik Değerlendirmeler

Zaman	Test	Amaç
Doğumdan sonra	Açlık veya rastgele plazma glukozu	Persistan diyabeti belirleme
Erken postpartum (6-12. haftalar)	75gr, 2 saatlik OGTT	Postpartum glukoz metabolizması sınıflaması
Postpartum 1. Yılda	75gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Yıllık	Açlık plazma glukozu	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
3 yılda bir	75gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Gebelikten önce	75gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metabolizmasını sınıflamak
Amerikan Diyabet Derneği (2013) Sınıflaması		
Normal değerler	Bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı	Diyabetes Mellitus
Açlık <110mg/dl	100-125 mg/dl	≥ 126 mg/dl
2. saat <140mg/dl	2.saat ≥ 140 -199mg/dl	2.saat ≥ 200 mg/dl
HbA _{1C} <%5,7	%5,7-6,4	\geq %6,5

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite gibi metabolik sendrom komponentlerini de içeren kardiyovasküler komplikasyonlar için risk altındadırlar. Gestasyonel diyabetli hastaların kardiyovasküler morbidite açısından hastaneye yatış oranları 2,6 kat artmıştır [101]. Gestasyonel diyabetli hastalarda 10 yıllık süreçte ağır kardiyovasküler hastalıklar görülebilmektedir [102]. OGTT taramasındaki açlık kan şekeri düzeyi ≥ 100 mg/dl olması metabolik sendrom için bağımsız risk faktörüdür [103].

2.1.3.6 Tekrarlayan gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabetli primipar kadınların %40'ında gestasyonel diyabetin tekrarladığı görülmüştür. Obez kadınların sonraki gebeliklerinde bozulmuş glukoz intoleransı görülmes sıklığı daha fazladır. Gebelikler arasında kilo kontrolü ve egzersiz gibi yaşam standartlarında değişiklikler gestasyonel diyabetin tekrarlama olasılığını azaltacaktır. İlk gebeliklerinde fazla kilolu ya da obez olan kadınların VKI'nde 2 ünite azalma olması gestasyonel diyabetin riskini azaltmaktadır. İlk gebeliklerinde gestasyonel diyabet olmayan kadınların %4.2'sinde ikinci gebeliklerinde gestasyonel diyabet görülmekteyken ilk gebeliklerinde gestasyonel diyabet olanlarda bu oran %41.3'tür[22].

2.1.3.7 Kontrasepsiyon

Yakın zamanda gestasyonel diyabet saptananlarda düşük doz hormonal kontraseptifler güvenle kullanılabilir. Oral kontraseptif kullananların daha sonraki gebeliklerinde diyabet görülme oranı hormonal kontrasepsiyon kullanmayanlardan farklı değildir. Komorbid obezite, hipertansiyon, dislipidemi durumlarında kardiyovasküler sonuçları olmayan bir kontrasepsiyon tercih edilmelidir. Rahim içi araç kullanımı bu hastalarda iyi bir alternatif olacaktır.

2.2 Yüksek Duyarlılık CRP

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından nonspesifik bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Akut enfeksiyon durumlarında Streptococcus pneumonia'nın C polisakkaridi ile presipin reaksiyonu verdiği için bu isimle adlandırılmıştır [104]. CRP, 118 KD ağırlığında sadece karaciğerde sentezlendiği düşünülen bir akut faz proteindir. Artık karaciğer dışında adipositler, endotel hücreleri, nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından da sentezlenmekte olduğu bilinmektedir [105]. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. CRP'nin sentez hızı plazmadaki konsantrasyonunu belirleyen ana etkidir. CRP'nin başlıca enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkların takibinde kullanılmakla birlikte 1990'lı yıllardan sonra aterosklerozun enflamatuvar bir süreç olduğunun kabulüyle CRP ile ilgili araştırmalar daha büyük önem kazanmıştır [104].

Akut enflamasyonda görülen yüksek CRP düzeylerini (40-200 mg/L) saptamak için klasik yöntemler daha uygunken normalin üzerinde ancak klasik yöntemle yapılan CRP ölçülerinin duyarlılığından daha düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yüksek duyarlılık

CRP (hs-CRP) testleri geliştirilmiştir [105]. Bu yöntemlerle 0.15 mg/L değerleri bile saptanabilmektedir. Hs-CRP başlıca kardiyovasküler olaylarda, metabolik sendrom ve böbrek hastalıklarının tanısında kullanıldığını bildiren bir çok çalışma mevcuttur [106]. Ayrıca obezite ve diyabetes mellitus ile ilişkilendirilen çalışmalar da azımsanmayacak orandadır [17]. Hem birinci hem de ikinci trimesterde hs-CRP ölçümlerinin yüksek saptandığı gebelerde GDM gelişimi izlenmiştir [15].

2.3 Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

SHBG geni 17. kromozomun kısa kolunda 17p12→p13 bandları arasında yer alır ve 8 ekson tarafından kodlanmıştır. Yaklaşık 3,2 Kb yer kaplamaktadır [107]. SHBG glikoprotein yapısında olup büyük çoğunluğu karaciğerde, az bir kısmı beyin, uterus, testis ve plasentadan sentezlenir. Dolaşımdaki androjenleri ve östrojenleri taşır, özellikle testesteron ve östradiol'e bağlanmaktadır.

Bozulmuş kan glukoz düzeyleri ile birlikte SHBG seviyelerinin düşüklüğü ilişkilendirilmiştir [108]. Özellikle ilk trimester SHBG seviyelerinin düşüklüğü GDM'li kadınlarda normal populasyona göre daha anlamlı tespit edilmiştir [14]. İlk trimesterde gebelerde SHBG seviyelerinin düşüklüğünün GDM öngörüsünde en iyi biyomarker olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [15]. SHBG, insülin rezistansını gösteren bir belirteç olup diurnal varyasyonlar göstermez. Ayrıca ölçüm yapılırken açlık gereksinimi yoktur. SHBG düzeyleri hormonal etkilerden olumlu ya da olumsuz olarak etkilenmektedir. İnsülin, growth hormon, insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), androjenler, prolaktin ve transkörtin seviyelerinin yüksekliği ile shbg düzeyleri düşerken yüksek östrojen ve tiroksin seviyeleri ile SHBG düzeyleri yükselir.

Ayrıca seks hormonlarının plazma seviyeleriyle tip 2 diyabet riski arasında güçlü ilişkiler, serbest seks hormon ve total seks hormon düzeylerinin benzerliğini ve hem bağlı hem de serbest kısımlarının biyoaktivitesini göstermiştir. Fakat SHBG' nin tip 2 diyabet gelişimindeki rolüyle ilişkili uzun dönemli prospektif çalışmalar sınırlıdır [109].

2.4 Ürik Asit

Ürik asit karbon, azot, oksijen ve hidrojenden oluşan $C_5H_4N_4O_3$ formülüne sahip heterosiklik bir bileşiktir. Molekül ağırlığı 168 g/mol olan ürik asit, "International Union of Pure and Applied Chemistry"ye (IUPAC) göre 7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8 (3H)-trione olarak

adlandırılmaktadır [109]. Ürik asit, adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür.

Vücuttaki ürik asit, kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü sonrası endojen kaynaklı olabileceği gibi gıdalar vasıtasıyla alınarak eksojen kaynaklı da olabilir [110].

Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır.

Pürin nükleotidlerinin metabolizması esnasında ürik asite kadar giden katabolik yolda meydana gelen hipoksantin ve ksantin metabolitleri ksantin oksidaz vasıtasıyla ürik asite dönüşür. Pek çok memeli ürikaz enzimi vasıtasıyla ürik asiti allantoin okside eder. İnsan vücudunda ürikaz enzimi bulunmadığından pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir [111].

Ürik asidin canlı dokuda kuvvetli bir radikal çöpçü ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir. Üstün primatlarda ürikaz enzimi yokluğu, askorbik asit sentezinin de endojen olarak gerçekleştirilememesi ile paralellik göstermektedir. Bu durum bu türlerde ürik asit ile askorbik asitin kısmen yer değiştirebileceği görüşünü akla getirmektedir [112]. Hem ürik asit hem de askorbik asit kuvvetli indirgen ajanlar olup potansiyel antioksidanlardır. İnsan organizmasında kan plazma antioksidan kapasitesinin yarısından fazlasını ürik asit karşılamaktadır [113]. Ürik asidin insan vücudundan başlıca atılım (2/3) yolu idrardır [114]. Geriye kalan (1/3) gastrointestinal sistemden elimine edilir. Plazmada % 98' i sodyum urat şeklinde serbest olarak dolaşır ve % 5'ten azı da proteine bağlıdır [115].

Yirminci yüzyılın başlarından bu yana yüksek serum ürik asit seviyeleri ile insülin resistansı arasındaki ilişki bilinmekteydi. Fakat yüksek serum ürik asit seviyesinin diyabet açısından bir risk faktörü olup olmadığı uzun süre tartışma konusu olmuştur. Aslında hiperürisemi insülin resistansının bir prekürsörü olmaktan çok onun bir sonucu olarak karşımıza çıkar [116]. Buna rağmen prospektif bir çalışmada yüksek serum ürik asit seviyelerinin tip 2 diyabet açısından yüksek riskle ilişkili olduğu ve obezite, dislipidemi ve hipertansiyondan bağımsız olduğu bildirilmiştir [117].

2.5 Kreatinin

Serum kreatinin böbrek fonksiyonlarını göstermede önemli bir belirteçtir; kas metabolizmasının bir yan ürünü olarak böbrekler tarafından değişmeden atılması sebebiyle kolaylıkla ölçümü yapılabilmektedir.

Kreatin öncelikle glikosamin (glisidil asetat, böbrekte amino asitler arginin ve glisinden sentezlenen) metilasyonundan S-adenosil metiyonin ile karaciğerde sentezlenir. Ardından kan yoluyla diğer organlara, kaslara ve beyinlere taşınır, burada fosforilasyon yoluyla yüksek enerjili bileşik fosfokreatin olur [118]. Fosfokreatine kreatin dönüşümü kreatin kinaz tarafından katalize edilir; Reaksiyon sırasında spontan kreatinin oluşumu meydana gelir [119].

Kreatin glomerüller filtrasyonla kandan uzaklaştırılır. Böbrekte filtrasyon yetersizse kreatinin kan seviyeleri yükselir. Bu nedenle, kan ve idrardaki kreatinin seviyeleri, glomerüller filtrasyon hızı (GFR) ile korele olan kreatinin klirensini (CrCl) hesaplamak için kullanılabilir. Tahmini GFR'yi (eGFR) hesaplamak için kan kreatinin seviyeleri tek başına da kullanılabilir.

GFR klinik olarak önemlidir çünkü renal fonksiyon ölçümüdür. Kreatinin ve üre kanın (plazma) konsantrasyonunun yorumlanmasında alternatif bir böbrek fonksiyonu tahmini yapılabilir.

Serum kreatinin, böbrek fonksiyonunun en yaygın kullanılan indikatörüdür. Yüksek kreatinin, GFR'deki gerçek bir azalmayı daima temsil etmez. Aşırı miktarda protein ve kreatin takviyesi, yoğun egzersiz kreatinin düzeylerini artırabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25.12.2014 tarih ve 1560 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Yapılan biyokimya testleri ölçümleri için gerekli finansal destek, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından sağlandı. SHBG, hs-CRP, ürik asit, kreatinin, albümin ve oksidatif stres parametreleri ve tiol/disülfid dengesi analizleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

3.1 Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmamız, Ocak 2015 - Temmuz 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Rutin poliklinik muayenesi esnasında 11-14. gebelik haftaları arasında olup ilk trimester tarama testi için tarafımıza başvuran ve pregestasyonel diyabet olmadığı bilinen, fetal anomali tespit edilmemiş tekiz gebelerden ayrıca 2cc kan alındı. Çalışmamız minimum 20 birimlik fark ve 30 standart sapma için gestasyonel diabetes mellitus pozitifliği %10 kabul edildi; %95 güven düzeyi %80 power için n = 220 kabul edilerek planlanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Gestasyonel diyabet tanısı konulan hastalar (n:64)

Grup 2: Tamamen sağlıklı gebeler (n:156)

3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Son adet tarihine göre 11-14. Gebelik haftaları arasında olup ultrasonografi ile gebelik haftası doğrulanmış olması
2. İlk trimesterde Down sendromu taraması için başvuran gebeler
3. Fetal anomali tespit edilmemiş olması,
4. Takipte gestasyonel diyabetes mellitus gelişen gebeler
5. Tekiz gebeler

3.1.2 Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Önceden bilinen tip I ve tip II diabetes mellitus(DM)
2. Diğer kronik hastalık (Hipertansiyon, Karaciğer hastalığı, Böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar vb) bulunması

3. Aktif enfeksiyon varlığı
4. oğul gebelik
5. Fetal anomali tespit edilmiş olması

Hastaların yaş, parite, gestasyonel diyabet öyküsü, tip II DM açısından aile öyküsü, sigara kullanımı açısından bilgileri alınacaktır. Kilo ve boy ölçümleri alınarak Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ kilo kilogram cinsinden alınıp boy metre uzunluğunun karesine bölünerek hesaplandı. Sistolik ve diastolik kan basınçları mmHg cinsinden kaydedildi. Hastadan alınan venöz kan örnekleri 3000rpm de 5 dakika süreyle santrifüj edilip plazma ayrıştırıldıktan sonra plazma örnekleri ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar -20 °C sıcaklıkta muhafaza edildi.

3.2 Laboratuvar Analizleri

Katılımcılara 24 – 28. Gebelik haftaları arasında iki saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Hastalara 8-14 saat açlık sonrası açlık plazma glukoz seviyeleri ölçülerek akabinde 75 gr glukoz (D-glukoz Monohydrat, Raftel Kimya San. Ve Tic. Ltd. şti. İstanbul) 300ml içme suyu içerisinde çözdürüldükten sonra 3-5 dakika içerisinde içirildi. Test sırasında kahve ve sigara içilmesine izin verilmedi ve glikoz toleransını bozabilecek ilaçlar kullanılıyorsa en az bir hafta önce kesildi. Bir saat ve iki saat sonra plazma glukoz seviyeleri enzimatik UV spektrometrik yöntem ile (Abbott Architect c16200, Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) lüldü. Tanı, uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grubu birliğinin (IADPSG) kriterleri referans alınarak konuldu. Açlık plazma glukoz >92 mg/dl; 1.saat >180 mg/dl; 2.saat >153 mg/dl değerlerinden en az biri pozitif saptanan hastalara gestasyonel diabetes mellitus tanısı konuldu.

Ürik asit, kreatinin ve albümin kalorimetrik spektrofotometrik otoanalizer ile (Abbott Architect c16200, Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD)Hs-CRP immünotürbidimetrik spektrofotometrik olarak (Abbott Architect c4000, Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD), SHBG ise kemiluminesan immunoassay teknik ile (Siemens Hormone Analyzer, Tarrytown, NY, ABD) alışıldı.

3.2.1 Total Antioksidan Seviye veya Kapasite (TAS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur [120].

3.2.1.1 Total Antioksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 10 mM o-dianisidinedihydrochloride ve 45 uM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit (H₂O₂) çözülürerek hazırlanır. 240 nm' despektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapıldı.

3.2.1.2 Prensip

Fe²⁺ –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm' despektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmolTroloxEquivalent/L olarak ifade edildi [120].

3.2.2 Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

3.2.2.1 Total Oksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında glycerol çözülüp daha sonra 250 uM ksilylenorange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidinedihydrochloride çözdürülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır. 560 nm’de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır

3.2.2.2 Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda ksilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Standart olarak H₂O₂ kullanılır. Sonuçlar µmol H₂O₂ equivalent/L olarak ifade edildi [121].

3.3 Verilerin analizi

Elde edilen verilerin istatistiği SPSS (Statistical Package for the Social Science SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 22.0 ile yapılacaktır. Demografik veriler ve biyokimyasal analiz verileri medyan (minimum – maksimum) olarak verilecek. Sayısal değerler bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi ile değerlendirilecek. Anlamli olarak tespit edilen sonuçların performansının tanımlanmasında alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanılacaktır. Eğri altında kalan alan (EAA) ile farklı testlerin performansı seçilen eşik değerler (cut-off) için tanı testinin duyarlılık ve özgüllük ölçütlerine bağlı olarak değerlendirilecek. Biyomarkerlar içerisinde GDM grubunda, GDM olmayan gruba kıyasla anlamlı olan sonuçlar regresyon analizi ile ilişkinin anlamlılığı değerlendirilecek. İstatistiksel sonuçlar p < 0,05 için anlamlı kabul edilecektir.

4. SONUÇLAR

Toplamda 220 katılımcı ile yaptığımız çalışmamızda n = 156 gebe normal sağlıklı bireyler olarak saptanırken (Grup 1), n = 64 gebe GDM olarak izlendi (Grup 2). Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar gravida, parite, abort sayısı, içilen sigara sayısı, açlık kan şekeri, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildi (tablo-8).

Tablo 8: Kontrol ve çalışma grubunun demografik özellikleri

	Grup 1 (n = 156)	Grup 2 (n= 64)	p değeri
Gravida sayısı	2 (1 - 6)	3(1 - 13)	0,042
Parite sayısı	1 (0 - 4)	1 (0 - 5)	0,054
Abort sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 9)	0,749
Sigara sayısı	0(0 - 20)	0 (0 - 5)	0,460
Boy (m)	1,60 (1.47-1,75)	1,60 (1.40-1,72)	0,950
Kilo (kg)	64 (47 - 92)	69 (44 - 106)	0,003
VKİ (kg/m ²)	24,1 (19,0 - 37,0)	27,8 (20,4 - 41,4)	0,001

(n: olgu sayısı; m: metre; kg: kilogram; VKİ: vücut kitle indeksi; median (minumun - maksimum); p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

İki grup arasında parite, abort sayısı, içilen sigara sayısı ve boy açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamazken GDM grubunda (Grup 2) gravida sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi, p<0,05; ayrıca GDM grubunda kilo ve VKİ değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı bu parametreler için p değeri sırasıyla 0,003; 0,001 saptandı (tablo-8).

Çalışma ve kontrol grubu ayrıca biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde albumin, kreatinin, ürik asit, hs-CRP ve SHBG düzeyleri karşılaştırıldı (tablo-9).

Tablo 9: Kontrol ve çalışma grubunun biyokimyasal özellikleri

	Grup 1 (n= 156)	Grup 2 (n= 64)	p değeri
Albumin (g/dl)	3,47 (2,51 - 6,00)	3,59 (2,99 - 4,51)	0,034
Kreatinin (mg/dl)	0,40 (0,24 - 1,24)	0,45 (0,23 - 0,66)	0,007
Ürik asit (mg/dl)	2,25 (1,01 - 5,56)	2,53 (1,42 - 5,56)	0,026
Hs-CRP (mg/dl)	0,47 (0,06 - 6,52)	0,46 (0,06 - 3,74)	0,973
SHBG (nmol/L)	246,62 (72,53 - 1119)	223,70 (68,83 - 529,40)	0,003

(n: olgu sayısı; Hs-CRP: high sensitive C-Reaktif protein; SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin; median (minumun - maksimum); $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

Çalışma ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında albumin, kreatinin, ürik asit ve SHBG değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. GDM grubunda (Grup 2) albumin, kreatinin ve ürik asit değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. SHBG ise GDM grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Hs-CRP değerleri açısından değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (tablo-9).

Çalışma ve kontrol grupları tas, tos ve osi değerleri açısından değerlendirildiğinde aşağıdaki tabloda yer alan sonuçlar elde edilmiştir (tablo-10).

Tablo 10: Kontrol ve çalışma grubunun oksidatif stres parametreleri özellikleri

	Grup 1 (n = 156)	Grup 2 (n= 64)	p değeri
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	1,27 (1,03 - 4,12)	1,01 (0,61 - 3,64)	<0,0001
TOS (µmol H2O2/L)	12,86 (5,09 - 41,14)	15,65 (6,66 - 21,74)	<0,0001
OSİ (Arbitrary units)	0,97 (0,25 - 3,87)	1,36(0,35 - 2,95)	<0,0001

(n: olgu sayısı; TAS: Total antioksidan seviye veya kapasite; TOS: Total oksidan seviye; OSİ: Oksidatif stres indeksi; median (minumun - maksimum); p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

Çalışma ve kontrol gruplarında tas tos ve osi değerleri arasında her üç parametre için istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (tablo-10).

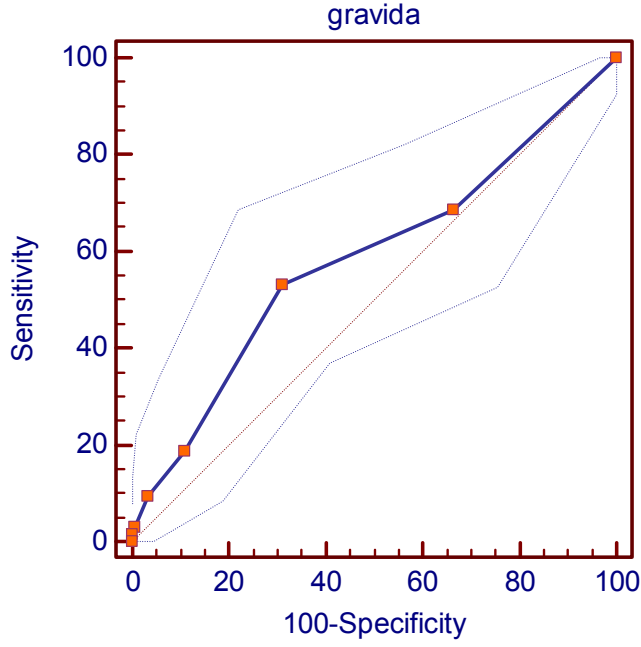
Tablo 11: İstatistiksel olarak anlamlı parametrelerin ROC analizi

	EAA	Std. Hata	%95 GA	p değeri	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
Gravida	0,584	0,0435	0,515 - 0,650	0,05	2	53,1	69
VKİ	0,649	0,0434	0,582 - 0,712	0,0006	27,53	51,5	78,2
Albümin	0,591	0,0423	0,522 - 0,656	0,03	3,88	26,5	89,1
Kreatinin	0,615	0,0448	0,547 - 0,679	0,01	0,48	42,1	82,6
Ürik asit	0,596	0,0448	0,528 - 0,661	0,03	2,65	45,3	76,9
SHBG	0,629	0,0441	0,561 - 0,693	0,0035	197,7	45,3	80,1

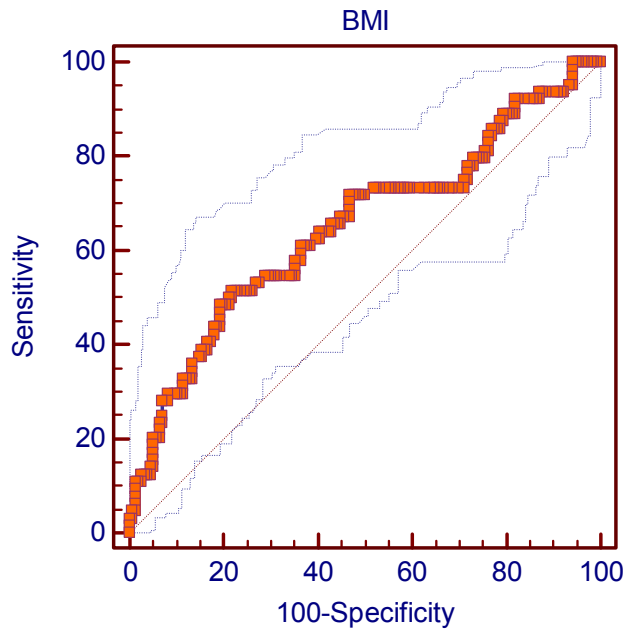
(EAA: eğri altında kalan alan; Std. Hata: standart hata; %95 GA: %95 güven aralığı; VKİ: vücut kitle indeksi; SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin)

Yapılan ROC analizinde GDM için VKİ ve biyokimyasal parametrelerden albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG'nin anlamlı olduğu saptandı. Sırasıyla VKİ için eşik değer 27,53 alındığında ve SHBG için eşik değer 197,7nmol/L alındığında en anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla p= 0,0006, p=0,0035).

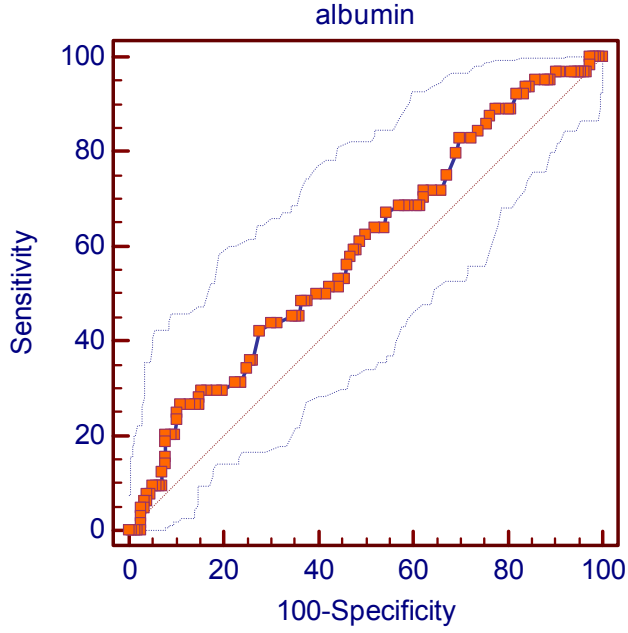
Şekil 1: Gravida için ROC eğrisi



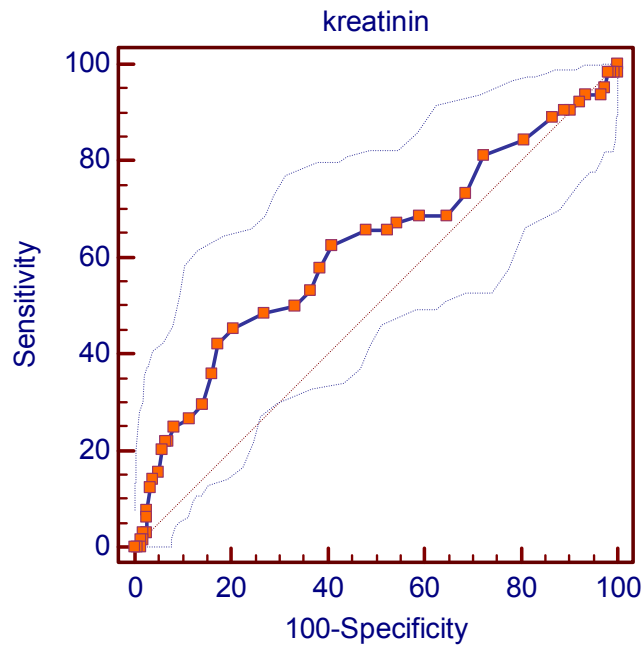
Şekil2: VKİ için ROC eğrisi



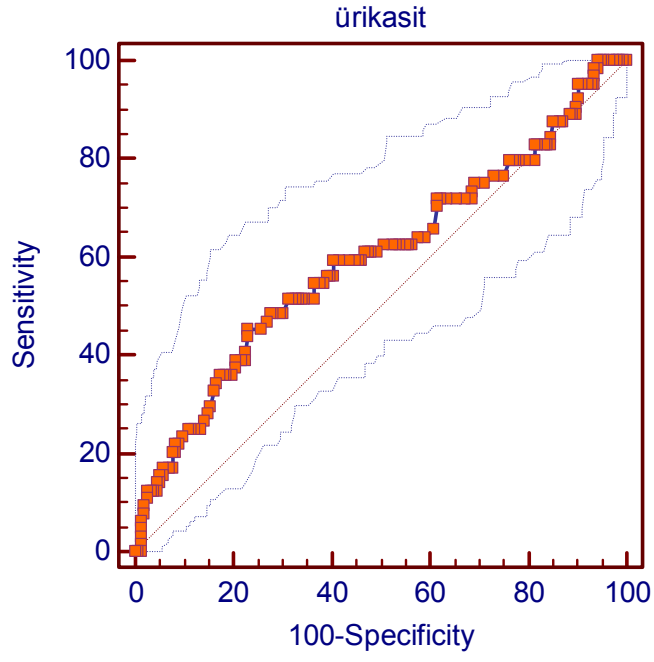
Şekil3: Albümin için ROC eğrisi



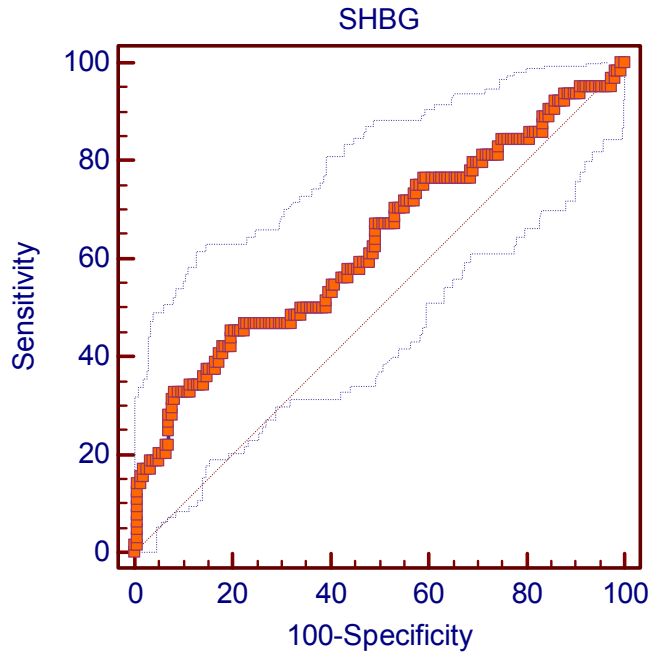
Şekil4: Kreatinin için ROC eğrisi



Şekil5: Ürik asit için ROC eğrisi



Şekil6: SHBG için ROC eğrisi



Tablo 12: GDM öngörüsü için kullandığımız biyokimyasal parametrelerin binary lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p değeri
Albümin	1,54	0,650 - 3,655	0,326
Kreatinin	2,57	1,235 - 5,378	0,012
Ürik asit	1,78	0,918 - 3,453	0,088
SHBG	2,95	1,524 - 5,719	0,001

(OR: odds ratio; %95 GA: %95 güven aralığı; SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin.)

GDM öngörüsünde önemli etmenleri belirlemek için backward stepwise regresyon yapıldı. GDM bağımlı değişken alınarak lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 12). Kreatinin yüksekliğinin (eşik değeri 0,48mg/dl olarak alındığında), GDM üzerinde 2,57 (p= 0,012) kat daha fazla GDM riski getirdiği ve SHBG düşüklüğünün (eşik değeri 197,7nmol/L olarak alındığında) de 2,95 (p=0,001) kat GDM riski getirdiği saptandı.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabet ilk kez gebelikte tanısı konan yada başlayan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır[74]. Birçok çalışmada GDM ile ilişkilendirilmiş makrozomi, doğum travması, neonatal metabolik instabilite gibi neonatal morbite ve artmış sezaryen doğum ihtiyacı ile tip 2 DM gelişimi gibi maternal komplikasyonlarda artış gösterilmiştir [122-124]. GDM'nin dünya çapındaki insidansı artmaktadır [125]. Optimal eşik değerlerle ilgili tartışmalar devam etmesine rağmen tanı ve tedavinin perinatal sonuçları optimize ettiği kanıtlanmıştır [126,127]. GDM riski olan gebelerin erken tanı ve tedavisi perinatal sonuçların iyileştirilmesi açısından bir fırsat yaratabilir [14].

İlk trimester gebelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda demografik özelliklerinin yanı sıra ortalama her laboratuarda kolaylıkla çalışılabilen, hazır, ucuz laboratuvar testleri kullanarak GDM'nin erken öngörüsü açısından değerlendirme yaptık. Bu biyomarkerlar ile ilgili çalışmalarını literatürdeki emsalleri ile karşılaştırma açısından geniş bir kaynak bulma şansı yakaladık. Çalışmamızda ayrıca oksidatif stres parametrelerinden de yararlanarak daha geniş bir perspektiften yaklaşmış olduk.

Çalışmamızda GDM'li grubun gravida sayısı ve vücut kitle indeksini anlamlı olarak kontrol grubumuzdan daha yüksek tespit ettik. Bu sonuçlar GDM gelişimi açısından risk faktörlerinin ortaya konduğu çalışmalarla örtüşmektedir [128,129]. Vücut kitle indeksini oluşturan boy ve kilo parametreleri gruplar arasında kıyaslandığında boyların ortanca değerleri her iki grup için eşit tespit edildi. Kilo sonuçlarının, GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek olması GDM grubunun normal gruptan daha yüksek VKİ'ye sahip olmasını açıklamaktadır. Yapılan ROC analizinde GDM için VKİ ve biyokimyasal parametrelerden albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG'nin anlamlı olduğu saptandı. Sırasıyla VKİ için eşik değer 27,53 alındığında ve SHBG için eşik değer 197,7nmol/L alındığında en anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla p=0,0006, p=0,0035).

Bu çalışmada parite açısından toplam doğum sayısı kıyaslanmış nulliparite ayrı bir antite olarak verilmemiştir. Ayrıca nullipar olmayan gebelerin önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olup olmadığı da dikkate alınmaksızın doğum sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Bu iki husus çalışmamızın zayıf yönlerinden biri olmuştur. Bir çalışmada nullipar hastalarda GDM riskinin düşük olduğu saptanırken [130] bir başka çalışmada anlamlı fark saptanamamıştır [128]. Nanda ve ark. [128] yaptığı çalışmada nullipar olmayan hastalar 3 gruba ayrılmış; gdm öyküsü olmayan, gdm öyküsü olan ve normalden iri

bebek öyküsü olan. Bu üç gruptan gdm öyküsü olmayan dışında diğer iki grupta gdm gelişiminde anlamlı fark izlenmiştir.

Hastaların varsa önceki gebeliklerindeki erken gebelik kaybı (abort) sayılarının ortancaları arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda her iki grup için ortanca değerler sıfır olduğu izlenmiştir. Hastalar arasında nullipar ve nullipar olmayan ayrımı yapılmaksızın karşılaştırılma yapıldığı için nullipar olmayan hastalar açısından GDM'li olanlar ile olmayanlar arasında abort sayıları bakımından istatistiksel fark ortaya konamamıştır.

Çalışmamızda tüketilen sigara sayısı açısından iki grup arasında karşılaştırma yapılmış her iki grup için ortanca değerler sıfır olduğu tespit edilmiştir. Sadece sigara içen hastalar arasında içilen sigara sayısı bakımından ayrıca bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Gestasyonel diyabetin tespitinde %75-55 duyarlılık ve %52-75 özgüllük ile açlık glukoz sınır değerleri 80-85 mg/dl olarak değerlendirilmiş bir çalışmaya göre ilk trimesterde açlık kan şekerinde artış (normoglisemi sınırları içinde) gebeliğin devamında gestasyonel diyabet gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [131]. Biyokimyasal testler kıyaslandığında GDM grubunda normal gruba kıyasla albümin (g/dl), kreatinin (mg/dl) ve ürik asit (mg/dl) değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu SHBG (nmol/L) değerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP; mg/dl) sonuçlarının iki grup arasında anlamlı bir farka sahip olmadığı izlenmiştir. [131]. Bizim çalışmamızda albümin değerleri GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Daha önce yapılan çalışmalardan Güngör ve ark. [18] çalışmasında GDM grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında albümin seviyeleri arasında fark izlenmediği bildirilmişti. Bir başka çalışmada ise albümin seviyelerinin GDM grubunda daha yüksek olduğu ama iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmişti [13]. Çalışmamızda albümin için sınır değer 3,88 g/dl olarak kabul ettiğimizde düşük duyarlılığa (%26,5) sahip iken özgüllük %89,1 tespit edilmiştir. Bu aslında fark anlamlı dahi olsa iyi bir biyomarker olmadığını göstermektedir.

Serum kreatinin seviyeleri her iki grupta normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadığımız çalışmamızın sonuçları benzer sayıda GDM hastası içeren gruba sahip Güngör ve ark. [18] çalışmasının sonuçlarıyla örtüşmektedir. Aynı çalışmada her iki grupta serum kreatinin düzeyleri normal sınırlar içerisinde olup GDM grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmamızda serum kreatinin

düzeylerinin iki grupta da normal olması glomerül filtrasyon oranlarının her iki grupta da normal olduğunu böylece serum biyomarker sonuçlarının aynı zamanda altta yatan olası bir böbrek patolojisinden etkilenmediğinin de bir göstergesidir. Bu çalışmadan farklı olarak Maged ve ark.'nın [13] çalışmasında iki grup arasında serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. GDM grubunda serum kreatinin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla hafifçe daha yüksek izlenmiştir. Çalışmamızdaki serum kreatinin düzeyi için belirlediğimiz 0,48 mg/dl eşik değerinde orta düzeyde duyarlılık (%42,1) izlenirken özgüllük %82,6 bulunmuştur. Yapılan ROC analizi sonucunda eşik değer 0,48mg/dl olarak alındığında kreatinin yüksekliğinin GDM üzerinde 2,57 (p= 0,012) kat daha fazla GDM riski getirdiği tespit edildi.

Serum ürik asit düzeyleri gebe olmayan kadınlarda insülin rezistansı ile ilişkili olup gebe olmayan kadınlarda 10 yıl içerisinde tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [118,132]. Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde izlenirken Güngör ve ark. [18] ve Maged ve ark. [13] çalışmalarında serum ürik asit düzeyleri GDM grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir. Bir çalışmada ise ilk trimester serum ürik asit düzeyleri dört kuvartile ayrılmış en üst kuvartilde GDM gelişme riskinin en alt kuvartile kıyasla 3,25 kat arttığı tespit edilmiştir. VKİ 'e göre düzeltme yapıldıktan sonra ürik asit düzeylerinin 3,6 mg/dl üzerinde olduğu gebelerde GDM riskinin arttığı tespit edilmiştir. Sınır değer 3,6 kabul edilmesi durumunda GDM gelişimde pozitif prediktif değer %9,0 negatif prediktif değer %96,7 tespit edilmiştir [133]. Ürik asit seviyeleri artmış protein alımı ve alkol kullanımı ile yükselir. Çalışmamızda ürik asit seviyelerini diyetten bağımsız olarak değerlendirdik. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan ise alkol tüketimi olan hasta tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda sınır değer 2,65 mg/dl olarak kabul ettiğimizde %45,3 duyarlılık, %76,9 özgüllük saptandı, ayrıca her iki grup için ortanca değer 2,65'in altında kaldığı izlendi. Bu veriler ışığında, ürik asit için daha iyi prediktif değerlerin ortaya konabilmesi için ürik asit seviyeleri yüksek olan daha fazla katılımcıya sahip çalışmalara ihtiyaç duyulduğu izlenimi oluşmaktadır.

İnsülinin serum SHBG seviyeleri üzerinde düzenleyici etkisi olması nedeniyle insülin rezistanın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Artmış insülin seviyeleri SHBG'nin hepatositlerdeki üretimini inhibe ettiğinde tip 2 DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [13,134]. Çalışmamızda SHBG düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Eşik değer 197,7 nmol/L kabul edildiğinde ortalama duyarlılıkta

(%45,3), özgüllük ise %80,1 tespit edildi. SHBG düşüklüğünün 2,95 (p=0,001) kat GDM riski getirdiği saptandı.

Benzer olarak Maged ve ark. [13] SHBG düzeylerini GDM grubunda anlamlı olarak daha düşük tespit etmiştir. Nanda ve ark. [128] GDM öyküsü olmayan gebelerde %20 yanlış pozitiflik oranında maternal faktörlerin GDM yakalama oranı %52 iken maternal faktörlere ek olarak SHBG düzeylerinin düşüklüğünün birlikte hesaplanması halinde yakalama oranı %60,3. Bilenen GDM öyküsü olanlarda ise maternal faktörlerin GDM yakalama oranı %68,1 iken maternal faktörlere ek olarak SHBG düzeylerinin düşüklüğünün birlikte hesaplanması halinde yakalama oranı %69,9. SHBG düzeylerinin düşüklüğünün GDM öyküsü olmayanlarda maternal faktöre katkısı daha belirgin düzeyde olduğu izlenmektedir. Thadhani ve ark. [14] GDM grubunda ilk trimester serum SHBG seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük tespit etmiş; sınır değeri 175 nmol/L olarak alındığında daha düşük değerlerde GDM riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir.

GDM hastalarında, hs-CRP düzeylerinin yüksekliğinin bildirildiği yayınlardan Maged ve ark. çalışmasında sınır değeri 2.55 kabul edildiğinde duyarlılık %89 özgüllük ise %55,3 tespit edilmiştir. Smirnakis ve ark. [15] çalışmasında hem ilk trimester hem de ikinci trimesterde hs-CRP düzeyleri GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeyde izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hs-CRP düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Syngelaki ve ark. [135] çalışmasında ilk trimesterde hs-CRP düzeyleri MoM bazında kıyaslandığında GDM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış ve ilk trimester GDM taramasında hs-CRP'nin yararı gösterilememiştir.

Oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirildiğinde GDM grubunda TAS değerleri anlamlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu izlendi. TOS ve OSI değerleri ise GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Karacay ve ark. [136] ikinci trimester GDM popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada TAS düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptamışlardır. GDM'de artmış oksidatif stresin nedeni serbest oksijen radikallerinin artması ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalması olarak bildirilmiştir [136].

6. SONUÇ

Görece küçük bir populyasyonda yürüttüğümüz çalışmamızda standart laboratuarlarda kolaylıkla çalışılabilen ucuz biyomarkerlar ile GDM öngörüsünü değerlendirdik. Bu çalışmada ilk trimester GDM öngörüsünde albümin, kreatinin, ürik asit ve SHBG sonuçlarının etkili olduğunu saptadık. Hs-CRP düzeylerinin anlamlı olmadığını tespit ettik. GDM'li hastalarda ayrıca oksidatif düzeylerin arttığı ve antioksidatif düzeylerin ise azaldığını tespit ettik.

Elde ettiğimiz sonuçların duyarlılıklarının düşük olması sebebi ile erken tanının daha yüksek duyarlılıkta konulabilmesi için daha geniş gruplarda bu parametrelerin kombine edilmesi ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1.) Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21:B161–7.
- 2.) Gilmarin AH, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:129–34.
- 3.) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:S45–6.
- 4.) Sevket O, Ates S, Uysal O, Molla T, Dansuk R, Kelekci S. To evaluate the prevalence and clinical outcomes using a one-step method versus a two-step method to screen gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:36-41
- 5.) Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. 1997. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 90: 869–873.
- 6.) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. 2005. Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcomes. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 352: 2477–2486.
- 7.) Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. 2008. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31: 340–346.
- 8.) Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. 2008. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 179: 229–234.
- 9.) Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991–2002.
- 10.) Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. 2009. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773–1779.

- 11.) van Hoorn J, Dekker G, Jeffries B. Gestational diabetes versus obesity as risk factors for pregnancy-induced hypertensive disorders and fetal macrosomia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2002;42:29–34.
- 12.) Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. 2010. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340:c1395.
doi:10.1136/bmj.c1395.
- 13.) Maged AM, Moety GA, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:1108-12.
- 14.) Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171–6.
- 15.) Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:410.e1–7.
- 16.) Laughon SK, Catovr J, Provins T, et al. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:402.e1–5.
- 17.) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
- 18.) Güngör ES, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Relationship between serum uric acid, creatinine, albumin and gestational diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:974–7.
- 19.) Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014; 7.
- 20.) Kirilin WG, Cai J, Thompson SA, Diaz D, Kavanagh TJ, Jones DP. Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med* 1999;27(11–12):1208–18.

- 21.) Nkabyo YS, Ziegler TR, Gu LH, Watson WH, Jones DP. Glutathione and thioredoxin redox during differentiation in human colon epithelial (Caco-2) cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283(6):G1352–9.
- 22.) F. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, MD, Casey BM, Sheffield JS. *Williams Obstetrics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
- 23.) Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J ObstetGynecol* 2008;198:525.e1-5.
- 24.) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2012. *DiabetesCare* 2012;35:S11
- 25.) Ferrera A. Increasing prevalence of gestational diabetes. *DiabetesCare* 30:S141,2007
- 26.) Baraban E, McCoy L, Simon P. Increasing prevalence of gestational diabetes and pregnancy-related hypertension in Los Angeles County, California, 1991-2003. *PrevChronicDis* 2008;5:A77
- 27.) Feig DS, Palda VA: Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 359:1690,2002.
- 28.) Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *ObstetGynecol* 2006;108:644.
- 29.) Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin dependent diabetes mellitus. *ObstetGynecol* 1994;84:515.
- 30.) Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, FuentePde L. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J PerinatMed* 2006;34:323-31.
- 31.) Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, Stene LC. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011;54(11):2771-8.
- 32.) Eidem I, Stene LC, Henriksen T, Hanssen KF, Vangen S, Vollset SE, Joner G. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *ActaObstetGynecolScand* 2010;89(11):1403-11.

- 33.) Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *ObstetGynecol* 2002;100(5 Pt 1):925-30.
- 34.) Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J ObstetGynecol* 2008;199(3):237.
- 35.) Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, Bakker M, Calzolari E, MatiasDias C, Doray B, Gatt M, Melve KK, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Tucker D, Verellun-Dumoulin C, Wiesel A. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *BirthDefectsRes A ClinMolTeratol* 2012;94(3):134-40.
- 36.) Eriksson UJ: Congenital anomalies in diabetic pregnancy. *Semin FetalNeonatalMed* 14(2):85, 2009
- 37.) Reece EA: Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *CurrDiabRep* 12:24, 2012
- 38.) Morgan SC, Relaix F, Sandell LL, Loeken MR. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *BirthDefectsRes A ClinMolTeratol* 2008; 82(6):453-63,
- 39.) Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, Catalano P. Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J ObstetGynecol*. 2004;191(3):804-8.
- 40.) McFarland MB, Langer O, Fazioni E. Anthropometric and body composition differences in large-for-gestational-age, but not appropriate-for-gestational-age infants of mothers with and without diabetes mellitus. *J SocGynecolInvesting*. 2000;7:231.
- 41.) Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr*. 2009;155(5):612-7.

- 42.) Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, Graatsma EM, Pistorius L, de Valk HW. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):390-7.
- 43.) Ben-Haroush A, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age infants at term? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):497.
- 44.) Garner PR: Type 1 diabetes and pregnancy, *Lancet* 1995;346:966.
- 45.) Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1385-9.
- 46.) Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1287-93.
- 47.) Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:88-94.
- 48.) Pedersen J: *The Pregnant Diabetic and Her Newborn*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977, p211
- 49.) Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):333.
- 50.) Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep;36(3):338-43.
- 51.) Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Apr;182(4):901-4.
- 52.) Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, Mimouni FB; Collaboration With the Israel Neonatal Network. Impact of maternal diabetes mellitus on

mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e848-55.

53.) Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2005-9.

54.) Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia*. 2012 Sep;55(9):2327-34.

55.) Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol*. 1994 Jun;83(6):918-22.

56.) Hay WW: Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 12:4, 2012

57.) Rolo LC, Marcondes Machado Nardoza L, Araujo Júnior E, Simioni C, Maccagnano Zamith M, Fernandes Moron A. Reference curve of the fetal ventricular septum area by the STIC method: preliminary study. *Arq Bras Cardiol*. 2011 May;96(5):386-92.

58.) Russell NE, Foley M, Kinsley BT, Firth RG, Coffey M, McAuliffe FM. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):312.e1-7.

59.) Hornberger LK: Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92:1019.

60.) Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Dec;173(6):1753-8.

61.) Fraser A, Almqvist C, Larsson H, Långström N, Lawlor DA. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia*. 2014 Jan;57(1):102-9. doi: 10.1007/s00125-013-3065-z. Epub 2013 Sep 25.

62.) DeBoer T, Wewerka S, Bauer PJ, Georgieff MK, Nelson CA. Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):525-31.

- 63.) Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1121-8.
- 64.) McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ, Williams R. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care*. 1999 Jun;22(6):928-32.
- 65.) Leinonen PJ, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ, Teramo KA. Maternal mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1501-2.
- 66.) Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *Am J Perinatol*. 2008 Aug;25(7):399-405. doi: 10.1055/s-0028-1083838. Epub 2008 Aug 21.
- 67.) Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, Rasmussen KL, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):431-5.
- 68.) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1060-79.
- 69.) Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Jun;34(3):324-30.
- 70.) Jensen DM, Damm P, Ovesen P, Mølsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Moeller M, Mathiesen ER. Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):90-4.
- 71.) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78.

- 72.) Fouda UM, Abou ElKassem MM, Hefny SM, Fouda RM, Hashem AT. Role of fetalechocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Apr;26(6):571-5.
- 73.) Lepercq J, Le Meaux JP, Agman A, Timsit J. Factors associated with cesarean delivery in nulliparous women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):1014-20.
- 74.) American College of Obstetricians and Gynecologist: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin no. 137, August 2013
- 75.) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3), 2010.
- 76.) van Leeuwen M, Louwse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, Mol BW. Glucosechallenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG.* 2012 Mar;119(4):393-401.
- 77.) Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1339-48.
- 78.) World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539.
- 79.) American Diabetes Association: Standarts of medicalcare in diabetes-2013. *DiabetesCare.* 2013;36:S11
- 80.) Ecker JL, Greene MF. Gestational diabetes--setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2061-3.
- 81.) Cundy T: Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes- a pause for thought? *Diabet Med.* 2012;29(2):176.

- 82.) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2012. *DiabetesCare*. 2003;26:S103.
- 83.) Cheng YK, Lao TT, Sahota DS, Leung VK, Leung TY. Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Mar;120(3):249-53.
- 84.) Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, Cloutier A, Cousineau J, Djemli A, Deal C, Levy E, Wu Y, Julien P, Fraser WD. Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1720-8.
- 85.) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):1141-5.
- 86.) Leipold H, Kautzky-Willer A, Ozbal A, Bancher-Todesca D, Worda C. Fetal hyperinsulinism and maternal one-hour postload plasma glucose level. *Obstet Gynecol*. 2004 Dec;104(6):1301-6.
- 87.) Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 Mar;10(2):194-203
- 88.) Suresh A, Liu A, Poulton A, Quinton A, Amer Z, Mongelli M, Martin A, Benzie R, Peek M, Nanan R. Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: A stratified cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012 Oct;52(5):420-6.
- 89.) Egan AM, Denny MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):212-9.
- 90.) Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):123-9.

- 91.) Most O, Langer O. Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov;25(11):2458-63.
- 92.) Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004 Apr 1;159(7):663-70.
- 93.) Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Eggebø TM, Carlsen SM, Mørkved S. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012 Jan;119(1):29-36.
- 94.) Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Mar;198(3):287.e1-6.
- 95.) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2003-15
- 96.) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19;343(16):1134-8.
- 97.) Nicholson W, Bolen S, CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009 Jan;113(1):193-205.
- 98.) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):611-5.
- 99.) Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009 Jan;113(1):206-17.
- 100.) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2011. *DiabetesCare.* 2011;34:S11

- 101.) Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*. 2013 Aug;99(15):1118-21.
- 102.) Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1668-9.
- 103.) Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1248-54.
- 104.) Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2005; 33:360-71.
- 105.) Aygün SÖ. Koroner arter hastalığında leptin ve hs CRP düzeyleri (tez). Adana: Çukurova Üniv; 2011.
- 106.) Pekdemir FK. Yenidoğanın geçici takipnesi ve pnömoni ayırıcı tanısında crp, yüksek duyarlıklı-crp, prokalsitonin ve il-8'in karşılaştırılması (tez). Kocaeli: Kocaeli Üniv; 2010.
- 107.) Bérubé D, Séralini GE, Gagné R, Hammond GL (1991). "Localization of the human sex hormone-binding globulin gene (SHBG) to the short arm of chromosome 17 (17p12----p13)". *Cytogenetics and Cell Genetics*. 54 (1-2): 65–7.
- 108.) Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S. "Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men". *N Engl J Med*. 2009;361 (12): 1152–63.
- 109.) Yang G, Tan L, Shi Y, et al. Direct Determination of Uric Acid in Human Serum Samples Using Polypyrrole Nanoelectrode Ensembles. *Korean Chem Soc Bull* 2009;30:454-8.
- 110.) Champe P, A. HR. Nucleotid Metabolism. In: Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry: Lippincott Company; 1994. p. 343-56.
- 111.) Angstadt, Carol N. Purine and Pyrimidine Metabolism: Purine Catabolism". *NetBiochem*. 1997.

- 112.) Proctor P. Similar functions of uric acid and ascorbate in man?. *Nature*. 1970;28:228(5274):868.
- 113.) Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe G H G, Jones AF, Barnett AH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(6):484–490.
- 114.) Wright PA. Nitrogen excretion: Three end products, many physiological roles. *The Journal of Experimental Bio* 1995;198:273-81.
- 115.) Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999;14:80-4.
- 116.) Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinara E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *J Am Med Assoc*. 1993;270(3):354–359.
- 117.) Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-2.
- 118.) Taylor, E. Howard (1989). *Clinical chemistry*. New York: John Wiley and Sons. 4, 58-62.
- 119.) Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 May;36(5):1442-62.
- 120.) Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. ClinicalBiochemistry* 2004;37:112– 9.
- 121.) Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. ClinicalBiochemistry* 2005;47(5):119– 29.
- 122.) Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1749-56.
- 123.) Damm P, Kuhl C, Hornnes P, Molsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:654-65.

- 124.) American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. Washington (DC): ACOG 2001: ACOG Practice Bulletin Number 30.
- 125.) Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: kaiser Permanente of Colorado GDM screening program. *Diabetes Care* 2005;28(3):579-84.
- 126.) Moses RG, Morris GJ, Petocz P, Sangil F, Garg D. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust* 2011;194(7):338-40.
- 127.) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002.
- 128.) Nanda S, Savvidou M, Sygelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):135-41.
- 129.) Plasencia W, Garcia R, Pereira S, Akolekar R, Nicolaides KH. Criteria for Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in the First Trimester of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(2):108-15.
- 130.) Mosimann B, Amylidi S, Risch L, Wiedemann U, Surbek D, baumann M, Stettler C, Raio L. First-trimester placental growth factor in Screening for Gestational Diabetes. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(4):287-91.
- 131.) Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(2):163-7.
- 132.) Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987;30:713-8.
- 133.) Laugon SK, Catovr J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:402e1-5.
- 134.) Bartha JL, Delgado RC, Carmona RR, Gomez-Jean MDC. Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:839-45.

135.) Syngelaki A, Visser GH, Krithinakis K, Wright A, Nicolaides KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism* 2016;65(3):131-7.

136.) Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, Kandemir O, Altan N. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):231-8.

