

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREGESTASYONEL DİYABETİ VE FARKLI  
DERECEDE GLİKOZ İNTOLERANSI  
BULUNAN GEBELERİN TAKİBİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ece YİTMEN SEÇİCİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

**MALATYA- 2009**

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREGESTASYONEL DİYABETİ VE FARKLI**  
**DERECEDE GLİKOZ İNTOLERANSI**  
**BULUNAN GEBELERİN TAKİBİ**

**Dr. Ece YİTMEN SEÇİCİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

**MALATYA- 2009**

## İÇİNDEKİLER

<b>DİZİN</b>	<b>Sayfa</b>
İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Diabetes mellitus tarihçe.....	3
2.1.2. Diabetes mellitus tanım.....	4
2.1.3. Diabetes mellitus sınıflama.....	4
2.2. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS.....	7
2.2.1. Gestasyonel diabetes mellitus tanım.....	7
2.2.2. Gebelik diyabetinin patofizyolojisi.....	8
2.2.3. Gestasyonel diyabet tarama.....	10
2.2.4. Oral glukoz tolerans testleri.....	13
2.2.5. Gestasyonel diabetes mellitus tanı.....	13
2.2.6. Gestasyonel diyabetin yol açtığı sorunlar.....	17
2.2.7. Gestasyonel diabetes mellitus tedavi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
7. ÖZET.....	44
8. SUMMARY.....	45
9. KAYNAKLAR.....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**AGCT:** Abnormal glucose challenge test

**ACOG:** American College of Obstetrics and Gynecology

**ADA:** American Diabetes Association

**BMI:** Vücut kitle indeksi

**DM:** Diabetes Mellitus

**FM:** Fatmass

**FFM:** Fatfreemass

**GCT:** Glucose Challenge Test

**GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

**GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz

**IFG:** Bozulmuş açlık glikozu

**IGT:** Bozulmuş glikoz toleransı

**IDDM:** İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus

**MODY:** Maturity-Onset Diabetes of Young

**NIDDM:** İnsülin bağımlı olmayan Diabetes Mellitus

**NDDG:** National Diabetes Data Group

**NPH:** Nötral Protamin Hagedorn

**TKŞ:** Tokluk Kan Şekeri

**WHO:** World Health Organization

## GRAFİKLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 4.1</b> Pregestasyonel BMI ortalama değerleri.....	27
<b>Grafik 4.2</b> Grupların HbA1c ortalama değerleri.....	28
<b>Grafik 4.3</b> Grupların aylık ortalama yağ kütlesi (fatmass).....	30
<b>Grafik 4.4</b> Grupların aylık ortalama yağsız beden kütlesi.....	30
<b>Grafik 4.5</b> Grupların günlük ortalama insülin tedavi dozlarının dağılımı....	34
<b>Grafik 4.6</b> Grupların aylara göre günlük ortalama insülin tedavi dozlarının dağılımı.....	35

## TABLULAR

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1</b> Gebelikte diyabetin White sınıflaması.....	8
<b>Tablo 2.2</b> Gebelikte izlenen hormonal değişikliklerin glikoz ve insülin metabolizmasına etkileri.....	9
<b>Tablo 2.3</b> 50 gr glikoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme oranları.....	12
<b>Tablo 2.4</b> GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri.....	13
<b>Tablo 2.5</b> Q’Sullivan ve Mahan’ın OGTT kriterleri.....	14
<b>Tablo 2.6</b> Oral glikoz tolerans testi için NDGG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler.....	14
<b>Tablo 2.7</b> OGTT ‘de Carpenter ve Coustan kriterleri.....	15
<b>Tablo 2.8</b> Gebelikte diyabet tanısı; Dördüncü Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Atolye Çalışması Konferansı.....	16
<b>Tablo 2.9</b> Gestasyonel DM tanı kriterleri.....	16
<b>Tablo 2.10</b> BMI değerlerine göre önerilen kilo alım miktarları.....	20
<b>Tablo 2.11</b> Regüler insülin doz hesaplama skalası.....	21
<b>Tablo 2.12</b> DM tanı kriterleri.....	22
<b>Tablo 4.1</b> Grupların demografik özellikleri.....	26
<b>Tablo 4.2</b> Gebelik öncesi BMI ve başvuru sırasındaki HbA1c ortalama değerlerinin dağılımı.....	27
<b>Tablo 4.3</b> Grup 1 (AGCT) aylara göre BMI, fatmass, fatfreemass dağılımı..	28
<b>Tablo 4.4</b> Grup 2 (GDM) aylara göre BMI, fatmass, fatfreemass dağılımı..	29
<b>Tablo 4.5</b> Grup 3 (Tip II DM) aylara göre BMI, fatmass, fatfreemass dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.6</b> Yedinci aydan itibaren gruplara göre BMI, fatmass, fatfreemass değerlerinin dağılımı.....	31
<b>Tablo 4.7</b> Grup1, Grup2 ve Grup 3 gebelerin almış oldukları tedavi rejimlerinin dağılımı.....	33
<b>Tablo 4.8</b> Grup1, Grup2 ve Grup 3 gebelere uygulanan insülin tedavi protokollerinin dağılımı.....	33
<b>Tablo 4.9</b> Gruplara göre günlük ortalama tedavi dozlarının dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.10</b> Grup1, Grup2 ve Grup 3 gebelerin yenidoğan özelliklerinin dağılımı.....	35

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), çeşitli etyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak farklı klinik durumlarla karşımıza çıkar (1).

Gebelik diyabeti gebelikte ortaya çıkan ya da ilk defa gebelikte teşhis edilen farklı derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (2). Araştırılan topluma göre değişmekle birlikte prevalansı %1-14 arasında değişmektedir (3). Bunların yaklaşık %88'ini gestasyonel diyabet, %8'ini tip 2 diyabet ve %4'ünü tip 1 diyabet vakaları oluşturur (4,5).

Gebelikte diabetes mellitus anne ve fetus açısından önemli komplikasyonlar oluşturma riski taşımaktadır (6). Gebelerdeki diabetes mellitusun taraması 50 gr oral glikoz challenge test ile yapılmaktadır, ancak tanı oral glikoz tolerans testine (OGTT) bağlıdır (7). Gestasyonel diyabet tanısı OGTT' de iki veya daha fazla değer pozitif olması ile konulur (5). Gestasyonel diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeler hem maternal hem de perinatal morbidite ile ilişkilidir (7).

Gestasyonel diyabetli hastalarda kesin verilerin olmasına karşın, pozitif glikoz tarama testi ve normal OGTT olan veya bozulmuş glikoz toleransına sahip (OGTT' de tek değer pozitifliği) gebelerle ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (7).

1920' lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla gestasyonel diyabete bağlı komplikasyonlar oldukça düşmüştür. Buna rağmen hala bazı komplikasyonlara bu gebelerde daha sık rastlanmaktadır (8).

Diyabetle komplike olmuş bir gebeliğin yönetiminde temel amaç kan şekeri seviyelerini optimal düzeyde iyileştirmektir. Bu sayede hastalığa bağlı komplikasyonlar en aza indirilir. Bu amaca yönelik multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Metabolik kontrolde amaç, açlık kan şekerinin 95 mg / dl altında ve tokluk kan şekerinin postprandial 1.saat 140 mg / dl ve 2. saat 120 mg / dl altında tutulmasıdır. Bunun için kullanılması gereken temel araçlar diyet, egzersiz, hasta eğitimi ve gerektiğinde insülin kullanımınıdır (9).

Biz bu çalışmada, kliniğimiz gebe polikliniğinde pregestasyonel veya gestasyonel diabet mellitus tanısı alan veya anormal glikoz tolerans testi saptanan gebeleri retrospektif olarak değerlendirerek tedavi etkinliğini saptamayı ve bunları literatürdeki mevcut bilgilerle kıyaslayarak takip ve tedavi protokollerimizin etkinliğini araştırmayı amaçladık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.DİABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1.Diabetes Mellitus Tarihçe**

Diabetes mellitus hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara uzanmaktadır. Milattan önce 1500 yıllarında Mısır Ebers Papirüs'lerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2.yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (13). Diyabete ilk kez mellitus takısını ekleyen ise John Rollo'dur (10,11).

1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1889'da V. Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi, insülin ve hastalığın tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir (12). Paul Langerhans 19. yüzyılda pankreasta küçük hücre kümeleri olduğunu ifade etmiş ve 1893 yılında Fransız Edouard Laguesse bu kümelerden glikozu düşürücü bir hormon salındığını ifade etmiştir. Tüm bunlardan sonra 1921 yılında Frederick G. Banting (10,11) ve çalışma arkadaşları tarafından ilk defa insülin tanımlanması yapılmıştır. Collip (11) elde edilen insülini daha da saflaştırmış, ilk kez 1 Ocak 1922

tarihinde diyabetik bir hasta olan Leonard Thompson üzerinde denenmiş ve başarılı sonuç vererek ölümcül bir hastalık olan şeker hastalığı tedavi edilmiştir.

İnsülin'in 1922 yılında bulunmasından ve klinik kullanıma yaygın olarak girdiği 1935 yılından sonra, daha önce % 45 olan maternal mortalite oranları % 2'lere düşmüş ve günümüz koşullarında tıbbi ve obstetrik bakımın düzelmesi ile birlikte bu oran % 0.1-0.5 düzeylerine gerilemiştir (14). 1950'lerde "gestasyonel diyabet" terimi doğumdan sonra düzelen geçici bir durumu ifade ediyordu. 1960'larda ise O'Sullivan (28) gebelikteki glikoz intoleransı derecesinin gebelik sonrası diyabet gelişme riski ile bağlantılı olduğunu ortaya koydu ve gebelikte oral glikoz yükleme testi ile bu glikoza tahammülsüzlüğün tanısının konulabileceğini ileri sürdü (28).

### **2.1. 2.Tanım**

Diabetes mellitus, insülin hormon salgısının ve/veya insülin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında anormalliklerle giden kronik seyirli hiperglisemik metabolik bir hastalıktır (1).

Diabetes mellitus ' un birçok değişik tipi olup, bu tiplerin oluşmasında genetik ve çevresel faktörler ve hayat tarzının rolü vardır. DM etiyolojisine bağlı olarak, insülin sekresyonunda azalma, plazma glikoz kullanımında azalma ve glikoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur (15). DM ' a eşlik eden metabolik bozukluk pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere ve buna bağlı olarak, kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır (15).

### **2.1.3. Sınıflama**

1979 yılında National Diabetes Data Group(NDDG) diyabeti insülin bağımlı diabetes mellitus ( IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus ( NIDDM) olarak iki ana gruba ayırmıştır (16). Fakat diyabetin etyoloji ve patogenezi ile elde edilen bilgilerin artmasıyla bu sınıflama yetersiz kalmıştır.

1997 yılında, endokrinologlardan oluşan uluslararası komite sınıflandırmada birkaç değişiklik sunmuş ve American Diabetes Association (ADA) ve World Health Organization (WHO) tarafından onaylanmıştır (16). Buna göre diyabetin sınıflaması gösterilmiştir ( 15,16,17).

***Diabetes Mellitus 'un etyolojik sınıflaması:***

**1-Tip 1 DM** (Beta hücre harabiyeti olup genelde mutlak insülin eksikliği mevcuttur.)

i) İmmün tip

ii) İdiopatik tip

**2-Tip 2 DM** (insülin direnci ve nispi insülin eksikliği veya insülin sekresyon defekti ve insülin rezistansı olabilir )

**3-Diğer spesifik diyabet tipleri**

**i)Beta hücre fonksiyonunda defekte yol açan mutasyonlar**

- MODY 1 (Kromozom 20,HNF-4 $\alpha$ )
- MODY 2 (Kromozom 7,glukokinaz)
- MODY 3 (Kromozom 12,HNF-1 $\alpha$ )
- MODY 4 (Kromozom 13,IPF-1)
- MODY 5 (Kromozom 17,HNF 1 $\beta$ )
- MODY 6 (Kromozom 2,Neuro D1)
- Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
- Diğerleri

**ii) İnsülin etkisinde genetik defektler**

- Tip A insülin rezistansı
- Leprechaunizm
- Rabson-Mandenhall Sendromu
- Lipoatrofik diabet
- Diğerleri

**iii) Ekzokrin pankreas hastalıkları**

- Pankreatit
- Travma /pankeratektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatozis

- Fibrokalküloz Pankreatopati
- Diğerleri

**iv) Endokrinopatiler**

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

**v) İlaç ya da kimyasal maddeler**

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotik Asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid Hormonu
- Diazoksit
- $\beta$ -adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- $\alpha$ -INF
- Diğerleri

**vi) İnfeksiyonlar**

- Konjenital Rubella
- CMV
- Diğerleri

**vii) İmmün kaynaklı nadir diabet formları**

- Anti-insülin reseptör antikorları
- “Stiff man” sendromu
- Diğerleri

## **vii) Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar**

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi Sendromu
- Diğerleri

## **4- Gestasyonel DM**

### **2.2. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS**

#### **2.2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanım**

Diyabet gebeliğın en sık rastlanan tıbbi komplikasyonudur. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelik sırasında tespit edilmiş bir glikoz intoleransı varsa gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denir. Gebelikte görülen diyabetin % 88'ini gestasyonel diyabet, % 8ini tip II diyabet ve % 4'ünü tip I diyabet vakaları oluşturur (4). GDM, gebeliklerin yaklaşık % 7'sinde bulunurken, bu oran topluma ve belirlenen tanı kriterlerine bağılı olarak %1-14 arasında değışir (18,19). GDM oluşan kadınlarda yaşam boyu DM gelişme riski % 30-60 gibi oldukça yüksek düzeylerde dir (15).

1949 yılında Priscilla White (20) diyabeti olan gebe kadınlarda fetal ve maternal riski belirlemek için bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. White sınıflaması diyabetin süresi, başlangıç yaşı ve eşlik eden komplikasyonlara göre yapılır. White sınıflaması tanı yaşının genç olması ve diyabetin uzun süreli olması durumlarında, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların artmasına ve bu komplikasyonların maternal ve fetal sonuçları etkilemesine dayanır (21). Bu sınıflama Tablo 2.1'de verilmiştir (21, 22).

**Tablo 2.1.** Gebelikte Diyabetin White Sınıflaması

<b>Sınıf</b>	<b>Karakteristik özellikler</b>	<b>Tedavi</b>
Gestasyonel DM	Bozulmuş glikoz tolerans testi	Diyet ve / veya insülin
<b>A</b>	Diyabetin başlangıç yaşı ve süre önemli değil Diyetin yeterli olduğu	Sadece Diyet
<b>B</b>	Başlangıç yaşı $\geq 20$ ve süre $< 10$ yıl	Diyet-insülin
<b>C</b>	Başlangıç yaşı 10-19 veya süre 10-19 yıl	Diyet-insülin
<b>D</b>	Başlangıç yaşı $< 10$ ve süre $\geq 20$ yıl veya background retinopati veya preeklampsi olmayan hipertansiyonu var	Diyet-insülin
<b>R</b>	Proliferatif retinopati veya vitreus içine kanama	Diyet-insülin
<b>F</b>	$> 500$ mg/ dl proteinüri olan nefropati	Diyet-insülin
<b>RF</b>	Sınıf R ve F birarada	Diyet-insülin
<b>H</b>	Klinik olarak mevcut aterosklerotik kalp hastalığı	Diyet-insülin
<b>T</b>	Renal transplantasyon sonrası	Diyet-insülin

R,F,RF,H ve T sınıflarındaki için yaş veya diyabetin başlangıcı veya süresi önemli olmasa da genellikle uzun süredir diyabet vardır. Bir komplikasyonun gelişmesi hastayı bir sonraki sınıfa sokar.

### **2.2.2. Gebelik Diyabetinin Patofizyolojisi**

Normalde gebelik, insülin sekresyon ve duyarlılığındaki değişikliklere bağlı olarak geç dönemde postprandial hiperglisemi ve artmış insülin yanıtı ile sonuçlanan diabetojenik bir durum ile karakterizedir (23). Azalmış insülin duyarlılığı ve artmış beta hücre yanıtı gestasyonel dönemin karakteristik metabolik değişiklikleridir (24).

İnsülin direnci gebeliğin ilk üç ayında normaldir. Gebeliğin ilerlemesi ile iskelet kası ve yağ dokusunda insülin etkisindeki bozukluk belirgin hale gelir. Annede insüline bağlı glikoz kullanımının zorlaşması enerji metabolizmasının karbonhidratlardan lipidlere kaydırır, bu şekilde karbonhidratların fetus tarafından kullanımı kolaylaşır (18).

İlk trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerindeki artmış insülin duyarlılığı artmış östrojen düzeyi ile ilişkilidir. Ancak ikinci trimester sonu ve

üçüncü trimesterin erken döneminde insülin duyarlılığı azalır (23). İnsülin direnci, maternal enerji metabolizmasını karbonhidrattan lipide değiştirerek fetusun yeterli glikozu sağlaması açısından önemli bir rol oynamaktadır (25). Human plasental laktojen, leptin, prolaktin, ve kortizol bu değişikliklerle ilişkilidir (23) (Tablo 2.2). Yine gebelikte artan gıda alımı ve buna bağlı yağ dokusunda artış, fiziksel inaktivite ve gebelik sırasında plasental insülinazlar aracılığı ile artmış insülin metabolizması insülin yetersizliğinin sebepleri arasındadır (25,26).

GDM'li gebelerde insülin direnci normal gebelerdekine göre daha şiddetlidir. İnsülin sekresyonunda da kompanse edici artışta-özellikle birinci faz insülin sekresyonunda bozukluk vardır. Bu pankreasta  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki bozulmanın bir belirteci olabilmektedir (25). Xiang ve ark. (27), GDM 'li gebelerin  $\beta$ - hücre kompensasyonunda % 67 azalma olduğunu göstermişlerdir.

**Tablo 2.2.** Gebelikte İzlenen Hormonal Değişikliklerin Glikoz Ve İnsülin Metabolizmasına Etkileri (18).

Hormonlar	Etkileri
Estrojenler	İnsülin konsantrasyonu ↑ İnsülin bağlanması ↑
Progesteron	Glukoz transportu ↓ İnsülin bağlanması ↓ Hepatik glukoneogenez ↓
Kortizol	İnsülin direnci ↑ İnsülin reseptör fosforilasyonu ↓ İnsülin reseptör substratı1 ↓
Plasental laktojenler	İnsülin duyarlılığı ↓ İnsülin salgısı ↑ İnsülin sentezi ↑ Glukoz oksidasyonu ↑ CAMP metabolizması ↑ Beta-hücre sayısı ↑ Beta-hücre kitlesi ↑
Leptin	İnsülin direnci ↑
Glukagon	İnsülin direnci ↑

Yine GDM 'li gebelerde görülebilen patolojilerden biri pankreasta otoimmün hasara bağlı insülin yetmezliğidir. Adacık hücre antikoları ve Anti GAD antikoları görülme sıklığı < %10'dur (27,28). Bu hastalarda gebelik sonrası aşikar diyabet gelişebilir (29). Diğer bir patoloji de ( $\approx$  %5) glukokinaz enzimidaki bir mutasyondur (25,30).

### 2.2.3.Gestasyonel Diabetes Mellitus Tarama

Gestasyonel diabetes mellitusta tarama ve tanı testleri ilk olarak O'Sullivan ve Mahan tarafından tanımlanmış daha sonra Carpenter ve Coustan tarafından modifiye edilmiştir (31,32).

Her ikisinde de 50 gr glikoz verildikten sonraki 1.saatte plazma glikoz düzeyleri ölçülmektedir. Plazma glikoz düzeyi 140 mg /dl üzerinde olduğunda tanı konulması amacıyla 100 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır (31,32).

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diyabet taramasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki gebelere mi yapılması gerektiği ve tarama yöntemleri halen tartışmalıdır. En son kabul gören yaklaşım ilk prenatal visitte risk değerlendirmesi yapılması ve belirlenen riske göre uygun tarama yaklaşımında bulunulmasıdır (19).

GDM üzerine 1997 yılında yapılan "Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Toplantısı'nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu bildirilmiş ve seçici GDM taramasını önermiştir (33). En son 2003 yılındaki ADA Eksperler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir (34). Buna göre risk grupları ve klinik özellikler şu şekildedir.

**Yüksek riskli grup:** Aşağıdaki kriterlerden biri veya daha fazlasının olması gebenin yüksek riskli grupta yer almasına neden olur (35,36). Yüksek risk grubundaki kadınlar mümkün olan en kısa zamanda glikoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir. İlk taramada glikoz toleransı normal olan kadınlar gebeliklerinin 24-28. haftalarında tekrar değerlendirilmelidir (18,22).



- Belirgin obezite (BMI >27 kg/m<sup>2</sup>)
- Ailede diyabet öyküsü (özellikle birinci derece yakınlarında)
- Daha önce GDM veya glikoz intoleransı öyküsü
- Diyabetin yüksek prevalansına sahip etnik/ ırk gruplarının bir ferdi olmak\*\*
- Önceki gebeliklerde 4 kg ve üzeri bebek doğurma öyküsü
- Glikozüri varlığı ( 250 mg/dl üzerindeki değerler)

\*\* Hispanik, Afrikalı- Amerikalı, Amerikan yerli halkı, Güney Asyalı, Doğu Asyalı, Pasifik Okyanusundaki adalarda yaşayanlar, Avustralya yerlileri

**Orta riskli grup** : Düşük veya yüksek risk grubuna dahil olmayan gebeleri kapsamaktadır. Bu gruptaki gebeler gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir.

**Düşük riskli grup:** Aşağıdaki tüm kriterleri bulduran gebe grubunu kapsamaktadır. Bu gruptaki gebeler gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir (22). ADA düşük riskli gruba yükleme yapılmamasını önermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda düşük risk grubuna giren gebelerin %10-20'sinde GDM'a rastlanmaktadır (37).

- 25 yaşından küçük olmak
- Gebelik öncesi normal vücut ağırlığı( BMI < 25 kg/ m<sup>2</sup>) ve gebelikte normal kilo alımı
- Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsünün olmaması.
- Bozulmuş glikoz toleransı öyküsünün olmaması
- Kötü obstetrik öykünün olmaması ( açıklanamayan ölü doğum , düşük doğum ağırlıklı doğum gibi)
- Diyabetin yüksek prevalansına sahip etnik / ırk gruplarına dahil olmamak

Gestasyonel diabetes mellitus' ta tanı oral glikoz tolerans testine dayanır. Açlık plazma glikozunun  $\geq 126$  mg / dl veya herhangi bir zamanda bakılan plazma glikoz ölçümünün  $\geq 200$  mg/dl olması ikinci bir testte de doğrulanırsa diyabet tanısı koymak için yeterlidir (18). Glisemi düzeyi bu değerlerin altında kalan orta- yüksek risk grubundaki kadınlara iki farklı yaklaşım önerilmektedir.

**1.Tek basamaklı yaklaşım:** Plazma veya serum glikozuna bakılmaksızın oral glikoz tolerans testi yapılmasıdır. Bu yaklaşım özellikle yüksek riskli gruplarda veya toplumlarda yararlı olabilir (19).

**2. İki basamaklı yaklaşım:** 50 gr oral glikoz yüklemesi sonrası 1. saatte plazma veya serum glikoz ölçümü ile başlangıç taraması yapılır. Eşik değeri olarak 140 mg/dl aşanlara tanısal oral glikoz tolerans testi yapılır. Glikoz eşik değeri olarak  $\geq 140$  mg / dl kullanıldığında GDM ‘ li gebelerin yaklaşık % 80 ‘inin,  $\geq 130$  mg / dl ise % 90’ının belirlenebildiği bildirilmiştir (19). Sınır değerini düşürülmesi , testin duyarlılığını arttırmakta ancak yalancı pozitiflik oranını da yükseltmektedir (38). Eşik değeri  $\geq 140$  mg /dl olarak uygulandığında sağlıklı gebelerin % 13’ ü ,  $\geq 135$  mg /dl uygulandığında % 20’si,  $\geq 130$  mg / dl uygulandığında ise %22’sinde yanlış pozitif sonuç alınacağından bir sonraki aşama olan diagnostik OGTT gereksiz yere uygulanacaktır (39).

Tablo 2.3’de 50 gr glikoz yüklemesi sonrasında esas alınacak eşik değerlere göre GDM yakalama oranları verilmiştir.

**Tablo 2.3.** 50 Gr Glikoz Tarama Testinin Çeşitli Eşik Değerlerinde GDM Belirleyebilme Duyarlılığı (40)

1.Saat Glikoz Eşik Değeri mg/dl	Testin GDM Belirleyebilme Duyarlılığı %
135-144	14.6
145-154	17.4
155-164	28.6
165-174	30
175-184	50
>185	100

Sadece risk faktörlerinin bulunmasına göre yapılan taramada GDM’ li gebelerin ancak % 50’sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (41). (Tablo 2.4)

**Tablo 2.4.** GDM Taramasında Kullanılan Yöntemlerin Duyarlılık ve Özgünlükleri  
(41,42)

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glikoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glikoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glikoz (88 mg/dl)	88	78
Açlık glikoz (74 mg/dl)	92	44
50 gr tarama (1.s 140 mg/dl)	59	91
50 gr tarama (1.s 135 mg/dl)	61	88
50 gr tarama (1.s 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

#### 2.2.4. Oral Glikoz Tolerans Testleri

Her iki yaklaşımda da GDM tanısı oral glikoz tolerans testine dayanır. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) 75 gr veya 100 gr glikoz ile yapılabilir (19). Ancak 75gr OGTT anne ve fetus riskini belirlemede geçerli değildir (19). ADA önceki rehberde (42) ve Ocak 2007 ‘ de yayınlanan son rehberde de (35) 100 gr glikoz ile OGTT ‘ yi önermektedir. Bunun yanısıra 75 gr glikoz ile OGTT ‘yi de tavsiyeleri arasına almıştır. Ancak değerlendirmede farklılıklar göstermektedir. WHO rehberine ek olarak 1. saat plazma glikozuna bakılmakta ve değerlendirmede 3 değerden en az 2 değer eşik değere eşit veya üzerinde olma şartı aranmaktadır (42). 75 gr glikoz ile OGTT ‘ nin gebelerdeki uygulaması 100 gr glikoz ile OGTT kadar kabul görmemiştir ( 35,42).

#### 2.2.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı

Gestasyonel DM’de tanı konusunda ilk kez 1964’ de yayınlanan O’ Sullivan ve ark.’nın (43,44) uyguladığı yöntemde; 2. ve 3. trimesterdeki gebelere 50 gram glikoz tarama testi, daha sonra 130 mg/dL’den yüksek çıkan gebelere 100 gram oral glikoz verildikten sonra venöz tam kan örneklerinde glikoz değerlerine bakılmıştır. Kan

glikozu tam kanda ve Somogy-Nelson metodu kullanılarak ölçülmüş ve anormal kan glikoz değeri olanlara gestasyonel DM tanısı konulmuştur (Tablo2.5) (43,44).

**Tablo 2.5.** Q' Sullivan ve Mahan 'ın OGTT kriterleri (43,44)\*

Saat	Değer ( O' Sullivan)	Değer (Mahan)
Açlık	90 mg/dL	90mg/dL
1.saat	165 mg/dL	165 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	145 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	125 mg/dL

\*Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla anormal değer olmalıdır.

İlerleyen yıllarda, çeşitli laboratuvarlarda, kan glikoz tespiti için venöz tam kan örneği yerine serum veya plazma örnekleri kullanılmaya başlanmıştır. Plazma ve serum glikoz değerleri tam kan glikozundan ortalama % 14 daha yüksektir. National diabetes Data Group (NDDG), 1979'da plazma serum örnekleri için O'Sullivan ve arkadaşlarının kriterlerine uyarılama yapmışlardır (45) (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6.** Oral Glukoz Tolerans Testi İçin, NDGG Kriterlerine Göre Venöz Kan ve Plazmadaki Değerleri \*

Saat	Venöz kan	Venöz plazma
Açlık	90 mg/dL	105 mg/dL
1.saat	170 mg/dL	190 mg/dL
2.saat	145 mg/dL	165 mg/dL
3.saat	125 mg/dL	145 mg/dL

\* Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla anormal değer olmalıdır.

1982'de Carpenter ve Coustan (32) plazmada glikoz oksidaz yoluyla kan glikozunu değerlendirmişler, O'Sullivan ve ark.'nın yeni değerlerinden 5 mg/dL çıkarıp, %14 ekleyerek yeni değerler elde etmişlerdir. Bu değerler NDDG değerlerinden 5-10 mg/dl düşüktür (32) (tablo 2.7).

**Tablo 2.7.** OGTT ‘ de Carpenter ve Coustan Kriterleri\*

Saat	Venöz kan (Somogy-Nelson)	Venöz plazma (Glukoz oksidaz)
Açlık	90 mg/dL	95 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	180 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	155 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	140 mg/dL

\* Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla anormal değer olmalıdır.

ADA, Carpenter ve Coustan tarafından belirlenen eşik değerleri kullanmaktadır (19) (tablo 2.7). American college of Obstetrics and Gynecology (ACOG) hem Carpenter ve Coustan hem de National diabetes Data Group (NDDG) ölçütlerini kabul etmektedir (46). Carpenter ve Coustan kriterlerinin NDDG ‘ ye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (47).

Fourth International Workshop-Conference tarafından 1998'de gestasyonel DM tanısında Carpenter ve Coustan kriterlerinin kullanılması önerilmiştir. Bu konferansta ayrıca random glikoz örnekleme 200mg./dL'den büyük olması veya açlık serum glikozunun 126mg/dL'den büyük olması durumunda, ileri araştırma önerilmiştir. ADA tarafından önerilen tarama algoritmi de bu konferansın kriterlerini kullanmaktadır (33).

Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı'nda önerilen kriterler tablo 2.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.8.**Gebelikte diyabet tanısı; Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı (33).

Glikoz konsantrasyonu (venöz plazma veya serum)		
Ölçüm zamanı	Tip I ve II DM (mg/dl)	GDM(mg/dl)
Herhangibir zaman	≥200	-
Açlık	≥126	95
75 gr veya 100gr	1.saat	-
OGTT	2.saat	180
	3.saat	155
		140

Çok sayıda araştırmacı, OGTT’de iki veya daha fazla sayıda anormal değer varlığında gestasyonel DM tanısı konulmasını önermektedir. GDM tanı kriterleri tablo 2.9’da gösterilmiştir. 75 veya 100 gr OGTT’de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. Çoğunluğun görüşü; tek değer anormalliğinde 4 hafta sonra testin tekrar edilmesidir. Carpenter-Coustan kriterine göre tek anormal glikoz değeri elde edilen glikoz tolerans testi 1 ay içinde tekrarlandığında %34 oranında gestasyonel DM tanısı konmaktadır (48). Bu hastalarda makrozomi ve polihidramniyos riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. 50 gr glikoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT’nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (49).

**Tablo 2.9.** Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri \* ( 19, 45)

Saat	ADA 100g* (mg/dl)	NDDG 100g* (mg/dl)	WHO75g** (mg/dl)	ADA 75 g*** (mg/dl)
Açlık	95	105	110	95
1.saat	180	190	-	180
2.saat	155	165	140	155
3.saat	140	145	-	-

\*100 gr glikoz yükleme ile OGTT ‘ de iki veya daha fazla plazma glikoz değeri eşik değeri aşarsa pozitif tanı konur.

\*\* WHO ‘ nun 75 gr glikoz yükleme ile OGTT uygulamasında açlık veya 2.saat sonucunun eşik değerinin üzerinde olması ile tanı konur.

\*\*\* ADA 75 gr ile glikoz yükleme ile OGTT uygulamasında 2 sonucun eşik değere eşit veya büyük olması durumunda tanı konur.

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (50).

- 1- Test sabah yapılmalıdır.
- 2- En az sekiz saat, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.
- 3- En az üç gün kesintisiz diyet ( günde en az 150 mg karbonhidrat ) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.
- 4- Test süresince hasta oturur pozisyonda olmalı, efor sarfetmemelidir ve sigara içmemelidir.

### **2.2.6. Gestasyonel Diyabetin Yol Açtığı Sorunlar**

Gebelik , diyabetik hastalarda hem anne hem de fetus için önemli riskler getirir de son yıllarda özellikle diyabetik gebelerin izlemi ile uğraşan özel merkezlerde diyabetik kadınların gebeliklerinin perinatal mortalite oranları diyabetik olmayan gebe kadınların mortalite oranlarına yaklaşmıştır (51,52).

#### **2.2.6.1.Fetal Riskler**

Gestasyonel diyabetik annenin çocuğunda karşılaşılabilecek sorunlar; makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuar distres sendromu, myokardial hipertrofi, ölü doğum ve konjenital malformasyonlardır (19,53).

Son zamanlarda toplum genelinde %15 olan perinatal mortalite oranı diyabetik kadınların bebeklerinde yine de hala daha yüksek olup %3'dür. Artmış perinatal mortalitenin %50'sinde neden ölümcül fetal anomalilerdir (21). Toplum geneline göre diyabetik annelerin bebeklerinde 10 malformasyonun daha sık olduğu tespit edilmiştir (54).

Bunlar:

- Kaudal regresyon
- Spina bifida, hidrosefali, diğer MSS defektleri
- Anensefali
- Kalp anomalileri
- Anal / rektal ektazi
- Renal anomaliler
- Situs inversus

### **2.2.6.2. Maternal Riskler**

Diyabetik gebelerde hipo-hiperglisemi atakları, enfeksiyonlar, polihidroamnios, erken doğum ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar gibi maternal morbiditeler görülebilir. Bu riskler pregestasyonel diabetes mellitus'ta daha sıktır. Ayrıca pregestasyonel diabetes mellitus'ta diyabetin vasküler komplikasyonları ve ketoasidoz görülebilir (19,55).

Uzun dönemde gestasyonel diyabetli kadınların tip 2 diabetes mellitus geliştirme riski yüksektir. Latin kadınlarda yapılmış bir çalışmada postpartum ilk 5 yılda insidans %47 olarak bildirilirken, bir diğerinde postpartum 3-6 aylık dönemde diyabet insidansı %5, bozulmuş glukoz toleransı % 16 olarak bulunmuştur (56,57). Adacık hücre antikoru yüksek olan kadınlarda tip 1 diabetes mellitus geliştirme riski artmıştır (58).

### **2.2.7. Tedavi**

Diyabetik gebede tedavinin amacı, gebelik süresince kan şekerini normal sınırlarda tutmak, annenin ve fetusun mortalite ve morbidite oranını azaltmaktır. Gebelik diyabetinde en sık morbidite nedeni makrozomi ve buna bağlı doğum komplikasyonlarıdır (59,60). Makrozomi riski postprandiyal glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar (61,62). Bu nedenle hastanın kendi kendine şeker takibi için eğitim alması ve tokluk şekerini takip edebilmesi önemlidir.

İster önceden bilinen diyabeti olan gebede olsun, isterse gebelikte ortaya çıkan diyabet olsun , her iki durumda da tedavi yaklaşımı aynıdır ve standart diyabet tedavisi



prensipleri geçerlidir (63). İzlemlerde üzerinde durulması gereken konular, maternal açıdan diyabet risklerine karşı gerekli önlemlerin alınması, fetal açıdan anomalilerin taranması (özellikle kalp anomalileri), fetal gelişim ve iyilik halinin izlemi, doğum şeklinin seçilmesi ve ideal doğum zamanının belirlenmesidir (19,64).

Metabolik kontrolde amaç, açlık kan şekerinin 95 mg /dl altında ve tokluk kan şekerinin postprandial 1.saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl altında tutulmasıdır. Bunun için kullanılması gereken temel araçlar diyet, egzersiz, hasta eğitimi ve gerektiğinde insülin tedavisidir (19, 64).

### **2.2.7.1.DİYET**

GDM yönetiminde en önemli nokta uygun diyetin ayarlanmasıdır. Hastaların diyetleri 3 ana 3 ara öğün şeklinde ayarlanır. Diyet tedavisi, günlük toplam kalori alımı ve öğünlere göre kalori dağılımının düzenlenmesi ve besin içeriğinin ayarlanmasına dayanır (65).

Toplam kaloringin ayarlanması vücut kitle indeksine (BMI) göre yapılır. Obez hastalarda daha az kalori tüketimi ve daha az kilo alımı hedeflenir. Obezlerde (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 25 kcal/ kg/gün, normal ve fazla kilolularda (BMI :19.8-29.9 kg/m<sup>2</sup>) 30 kcal/kg/gün ve düşük kilolularda 35 kcal / kg/gün olacak şekilde kalori alımı hedeflenir (65). Alınan kaloringin %40-45'i karbonhidrat, % 20-30'u yağ ve kalanı protein olacak şekilde ayarlanmalıdır (66). Bazı çalışmalarda hamilelerde ketonemi ve asetonüri bulunmasının bebekte düşük IQ ile birlikte olabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle gebelerde aşırı kalori kısıtlanmasından kaçınılmalıdır (63). BMI > 29.9 kg/m<sup>2</sup> olduğunda gebelikte alınması gereken kilo hedefi 7 kg civarı, BMI<19.8 kg/m<sup>2</sup> ise kilo hedefi 18 kg olmalıdır (33). BMI değerlerine göre önerilen kilo alım miktarları Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Açlık tam kan kapiller glikoz düzeyi < 90 mg/dl ise medikal nutrisyon tedavisi ile takip önerilebilir. Diyetle maternal glikoz seviyelerinde 15-20 mg/dl düşüş beklenir (63).

**Tablo 2.10.** BMI Değerlerine Göre Önerilen Kilo Alım Miktarları (67).

Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Önerilen kilo alımı(kg)
< 19.8	12.4-18
19.8-24	11.5-16
> 24	7-11.5

### 2.2.7.2.Egzersiz

Orta derecede fizik egzersiz programlarının gestasyonel diyabetli kadınlarda maternal glikoz konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir (19). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Egzersizle beraber diyet tedavisi alanlarda, yalnız diyet yapanlara göre daha düşük glikoz seviyeleri izlenir. Egzersizin glikoz seviyelerine etkisi yaklaşık 4 hafta sonra ortaya çıkar (68,69).

### 2.2.7.3. İnsülin

İnsülin medikal nutrisyon tedavisine eklendiğinde fetal morbiditeyi azalttığı en iyi gösterilmiş farmakolojik ajandır. İnsülin tedavisi seçiminde anne glikoz düzeyi kadar fetal gelişim de önemlidir (63). İnsülin, iyi bir glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra makrozomi ile ilişkili olduğu düşünülen lösin, serin, alanin gibi aminoasitlerin yükselmesini de önler (69,70-73). İnsülin yüksek molekül ağırlığına bağlı olarak plasentayı geçemez ve fetal hiprinsülinemiye neden olmaz. Ancak anti-insülin antikorları oluşabilir. Tedavide insan insülini kullanılır. Burada amaç, transplasental yolla geçebilecek anti-insülin antikorları miktarını azaltarak gelecekte ortaya çıkabilecek allerjik reaksiyonları engellemektir (74).

İnsülin tedavisine başlamak için American Diabetes Association (ADA)'nın 2004'te bildirdiği hedef değerler açlık kan şekeri (AKŞ) >105 mg/dl, 1.saat tokluk kan şekeri (TKŞ) > 155 mg/dl ve 2.saat TKŞ > 130 mg/dl şeklindedir (19).

İnsülin başlama dozu gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Total insülin dozu ilk trimesterde (5-12 hafta) 0.7 Ü/kg/gün, 2. timesterde (12-26 hafta) 0.8 Ü/kg/gün, 3.trimesterde (26-36 hafta) 0.9 Ü/kg/gün ve termed (36-40 hafta) 1Ü/kg/gün olarak hesaplanır (75). Hesaplanan doz genellikle şu protokollerle uygulanır:

**2'li protokol :** Total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Sabah dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülin dir. Akşamki insülinin yarısı NPH, yarısı da kristalize insülin dir.

**3'lü protokol :** Total doz ve uygulaması 2'li protokolda olduğu gibidir. Sadece akşamki NPH dozu, gece yatarken verilir.

**4'lü protokol :** Bu rejimde hesaplanan günlük total kristalize insülin dozu 3 eşit parçaya bölünerek sabah, öğle, akşam öğünlerinden önce yapılmak üzere ayarlanır. Akşam için hesaplanan NPH dozu gece yatarken yapılır.

İnsülin tedavisi başlananlar genellikle her yemekten önce ve sonra olacak şekilde kan şekeri takibine alınırlar. İnsülin tedavisinde hedeflenen plazma glikoz değerleri, açlık 60-90 mg/dl, preprandiyal 80-95mg/dl, postprandiyal <120 mg/dl, ortalama 90-105 mg/dl'dir (76). Açlık kan şekeri göre regüler insülin dozu hesaplama sklası tablo 2.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.11.** Regüler insülin doz hesaplama sklası (77)

Açlık kan şekeri (mg/dl)	İnsülin dozunun ayarlanması
< 60	Total insülin ihtiyacının %3'ü kadar azaltılır
61-90	İnsülin dozunda değişikliğe gerek yok
91-120	Total insülin ihtiyacının %3'ü kadar artırılır
≥ 121	Total insülin ihtiyacının %6'sı kadar artırılır

Gestasyonel diyabeti olanlarda doğum sonrası kan şekeri genellikle normal seyreder, insülin rezistansı birkaç günde geriler (63). ADA postpartum 6-12. haftalar arası 75 gr glikoz ile 2 saatlik OGTT (açlık plazma glikoz değeri normal düzeylerde olsa bile) ve her yıl açlık kan glikoz testi önermektedir (19). 75 gr OGTT eşik değerleri tablo 2.12' de gösterilmiştir. Önceki gebeliğinde GDM 'si olan hastaların sonraki gebeliklerinde GDM geliştirme riski %33-50 olarak bildirilmiştir (78).

**Tablo 2.12.** DM Tanı Kriterleri (17)

<b>Venöz Plazma</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>Bozulmuş Açlık Glukozu (Ifg)</b>	<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı (Igt)</b>
Açlık (mg/dl)	$\geq 126$	$\geq 110$ ve $>126$	$< 126$
OGTT 2.saat(mg/dl)	$\geq 200$	$< 140$	$\geq 140$ ve $< 200$

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi gebe polikliniğine Ocak 2003- Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran, bilinen diabetes mellitus tanısı olan veya 24-28. gebelik haftalarında yapılan tarama sonucu oral glikoz tolerans testi sonucu bozulmuş olarak tespit edilen veya gestasyonel diabetes mellitus saptanan gebeler bu çalışmaya dahil edildi. Belirlenen nitelikleri taşıyan 102 gebe çalışmaya alındı. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı ‘ na başvurularak gerekli onay alındı.

Gebelik haftaları 20. gebelik haftasından önce yapılmış olan ultrasonografi ile belirlendi. Hastaların yaş, gravida, parite öyküleri sorgulanarak kaydedildi. Ayrıca ilk başvuru esnasında hastaların kendilerinden alınan bilgiler doğrultusunda gebelik öncesi vücut kitle indeksi (BMI) değerleri (kg/m<sup>2</sup>) hesaplanarak kaydedildi. BMI şu formüle göre hesaplandı. Vücut kitle indeksi (BMI) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy ( m<sup>2</sup>) = kg/m<sup>2</sup>

Çalışmamız kapsamında tüm gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gr glikoz tarama testi (GCT) yapıldı. Gebenin aç veya tok oluşuna bakılmaksızın 50 gr glikoz 250 cc su içinde çözülerek gebeye içirildi. Glikoz solüsyonu içirildikten 1 saat sonra venöz serum glikoz düzeyi ölçüldü. Eşik değer olarak 140 mg /dL (7,8 mmol/L ) alındı. 140 mg /dL ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. Bu

gebelere 3 günlük standart diyet (en az 250 gram karbonhidrat içeren diyet) sonrasında 8-14 saatlik açlığı takiben 100 gr OGTT yapıldı. Bu test sırasında önce gebeden açlık venöz kan örneği alındı, daha sonra 100 gram glikoz 250 cc su içinde çözülerek gebeye içirildi. Glikoz solüsyonu içirildikten 1.saat, 2.saat ve 3.saat sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Ölçülen bu değerler; Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (açlık: 95 mg/dl, 1.saat: 180 mg /dl, 2.saat: 155 mg/dl, 3.saat: 140 mg/dl) değerlendirilerek iki veya daha fazla yüksek değer tespit edilen gebeler GDM kabul edildi. Plazma glikoz düzeyleri heksokinaz yöntemi ile Olympus 2700 otoanalizator (Olympus – Hamburg, Almanya) cihazında ölçüldü. OGTT ‘de tek değer müspet olan olgular çalışma dışında tutuldu. Açlık kan glikozu için alınan kanda HbA1c düzeyi de bakıldı. HbA1c düzeyi için Agilent 1100 (Agilent Technologies Sales&Services GmbH & Co.KG, Waldbronn, Germany) cihazı ve bu cihaza ait Agilent 1100 reaktifleri kullanıldı. Likid kromatografi yöntemi ile (5 µL kan örneği 1 ml hemoliz reaktifi ile karıştırıldıktan sonra 20 dk 37°C’de inkübe edilerek ) tayin edildi.

Gebeler OGTT sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 (n:40) 50 gr GCT sonucu yüksek ancak 100 gr OGTT sonucu normal olarak değerlendirilen grup yani anormal glukoz challenge test ( AGCT) grubu; Grup 2 (n: 54) 50 gr ve 100 gr OGTT (2 değer pozitif) sonucu yüksek olarak değerlendirilen grup yani gestasyonel diabetes mellitus (GDM) grubu oldu. Grup 3 (n: 8) ise daha öncesinde bilinen DM olan Tip II DM grubu oldu.

Tüm gebeler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi’nde oluşturulan İç Hastalıkları endokrinoloji BD, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı, diyetisyen ve diyabet hemşiresinin katıldığı bir kurul tarafından haftalık olarak değerlendirildi. Takibe alınan gebelerin aylık BMI , vücut yağ kitlesi (FM) ve yağsız doku kitlesi (FFM) ölçümleri Tanita Body Composition Analyzer (TBF300) yöntemi kullanılarak belirlendi.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ’deki gebelere mevcut kilolarına göre diyetisyen tarafından 25-35 kcal/kg/gün ve 3 ana,3 ara öğün olacak şekilde uygun diyet planlandı. Grup 3’teki gebelere diyet + insülin tedavisi uygulandı. Diyet başlanan gebeler bir hafta sonra tekrar değerlendirilerek glisemi kontrolü araştırıldı. Diyetle

regülasyon sağlanamayanlar perinatoloji servisine veya endokrinoloji servisine yatırılarak kan şekeri takiplerine göre tedavileri düzenlendi.

Her gebeye kan şekeri ölçüm cihazı temin edilerek evlerinde kan şekeri ölçümü yapmaları sağlandı. Takiplerinde uygun diyet ve egzersize rağmen, açlık kan şekeri 95 mg/ dl'nin (5,3 mmol/L), 2.saat tokluk kan şekeri 120 mg/dL'nin (6,7 mmol/L) üzerinde değerleri bulunan gebelere insülin tedavisi başlandı. İnsülin tedavisi günde tek doz (akşam) yapılan NPH (1x1) veya günde iki kez (sabah ve akşam) yapılan NPH (2x1) veya üç ana öğün öncesinde kristalize insülin ve yatarken yapılan NPH (3+1) veya günde 3 kez kısa etkili kristalize insülin ve sabah ve yatarken yapılan NPH (3+2) olarak ayarlandı.

Tüm gebelerin doğumlarına kadar düzenli takipleri yapıldı. Doğum haftası, doğum tartısı, bebek doğum Apgar skorları kaydedildi. Doğumlarını klinik dışında yapan gebelere telefon ile ulaşıp gebelik sonu kiloları, doğum şekilleri ve yenidoğan kilosu öğrenildi.

Postpartum 6-12. haftalar arasında Grup 1 ve Grup 2'deki gebelere 3 günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben 75 gr OGTT yapıldı. Bu test sırasında önce açlık venöz kan örneği alındı, daha sonra 75 gram glikoz 250-300 cc su ile içirildikten sonraki 0 ve 120. dakikalarda kan şekeri ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hastalara DM, bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu tanısı ADA kriterlerine göre konuldu (17).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Ölçülebilir (nicel) değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile niteliksel değişkenler yüzde ile tanımlandı. Ölçülebilir değişkenlerin Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile ikili karşılaştırmalarda Bonferroni Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası etkilenme Doğrusal Regresyon Yöntemi ile tespit edildi. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Analizi kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışma grupları tüm kriterleri karşılayan AGCT 'li 40 gebe (Grup 1), GDM'li 54 gebe (Grup 2) ve Tip II DM'li 8 gebe (Grup 3) olmak üzere 102 gebeden oluştu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ' de yer alan gebelerin demografik verilerin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir. Üç grup arasında yaş, gravida, parite arasında anlamlı fark bulunmadı. ( $p > 0.05$ )

**Tablo 4.1.** Grupların Demografik Özellikleri; Veriler Mean± SD ve (Minimum-Maximum) Olarak Verilmiştir

	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 ( GDM)</b>	<b>Grup 3(Tip II DM )</b>
Yaş (yıl)	31,5 ± 5,9 (18-42)	32 ± 5,3 (21-42)	34,6 ± 5,5 (28-44)
Gravida	3(1-9)	3(1-7)	3(1-7)
Parite	1(0-5)	1(0-4)	2(0-6)

Gebelik öncesi BMI oranlarını karşılaştırdığımızda bozulmuş glikoz toleransı olan ve gestasyonel diyabetik grupların ortalama BMI değerleri fazla kilolu, Tip II diyabetik grubun BMI değerleri obezite kriterlerine uymaktaydı.

Her üç grubun gebelik öncesi BMI ( pregestasyonel BMI) değerleri ve başvuru sırasındaki HbA1c değerleri karşılaştırıldı. Grup 1, Grup 2, Grup 3'de yer alan gebelerin gebelik öncesi BMI ve başvuru sırasındaki HbA1c değerlerinin ortalama değerlerinin (ortalama ±standart sapma, p değeri) dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

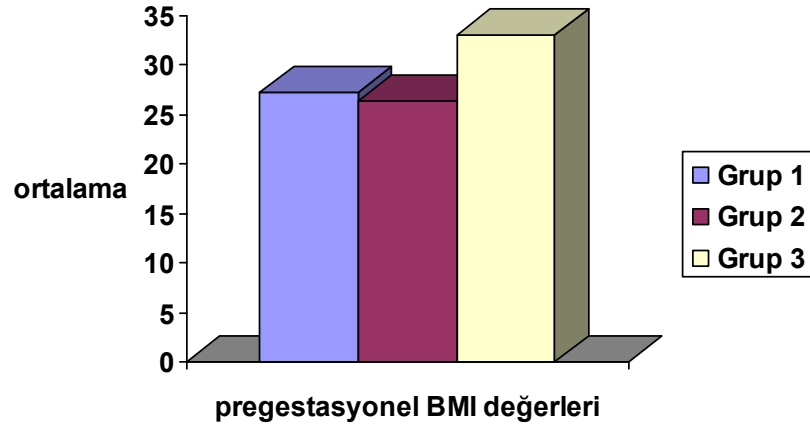


**Tablo 4.2.** Gebelik Öncesi BMI ve Başvuru Sırasındaki HbA1c Ortalama Değerlerinin Dağılımı

	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 (GDM)</b>	<b>Grup 3 (Tip II DM)</b>	<b>P (1-2)</b>	<b>P (1-3)</b>	<b>P(2-3)</b>
Pregestasyonel BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,8 (19-40)	26,4±4,5 (18-38)	33,1±8,0 (22-47,5)	AD*	0,03	0,014
HbA1C	4,9 ± 0,4	5,1± 0,6	6,7± 0,8	AD*	0.001	0,001

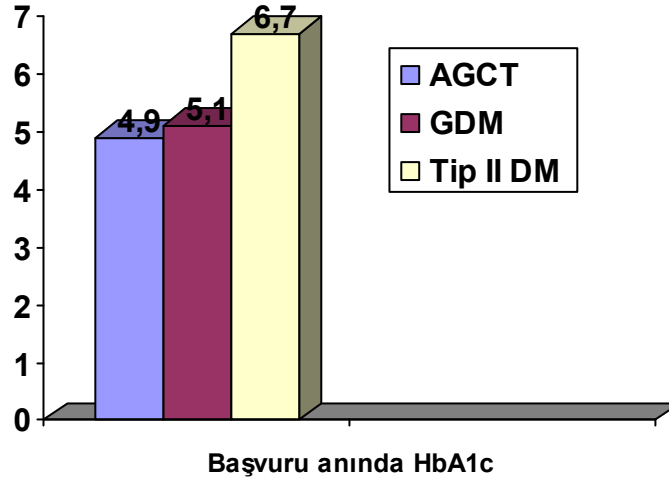
\*AD: Anlamli değil

Grupların pregestasyonel BMI değerlerinin ortalaması grafik 4.1'de gösterilmiştir.



**Grafik 4.1.** Pregestasyonel BMI ortalama değerleri

Grup 1,2 ve 3 için başvuru anındaki HbA1c ortalama değerleri grafik 4.2'de gösterilmiştir.



**Grafik 4.2.** Grupların HbA1c ortalama değerleri

Her  grubun gestasyonel aylara göre BMI, yağ kütlesi (FM; "fatmass") ve yağsız doku kütlesi (FFM; "fatfreemass") değerleri karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 3 'te yer alan gebelerin 7.aydan itibaren BMI, fatmass ve fatfreemass değerlerinde belirgin artış saptandı. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 gebelerin aylara göre BMI, fatmass ve fatfreemass değerlerinin dağılımı tablo 4.3, tablo 4.4 ve tablo 4.5 'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Grup 1 (AGCT ) Aylara Göre BMI, Fatfreemass, Fatmass Dağılımı

Gestasyon ayı	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FFM (kg)	FM (kg)
4.ay	28,2±2,5	49,0±1,5	24,8±7,3
5.ay	28,0±2,1	50,1±0,2	23,5±6,5
6.ay	29,4±3,7	50,8±6,2	25,7±6,4
7.ay	28,9±4,4	50,3±5,1	25,7±8,6
8.ay	29,1±4,2	51,2±4,5	26,3±8,7
9.ay	29,3±4	51,7±4,7	25,4±8,5

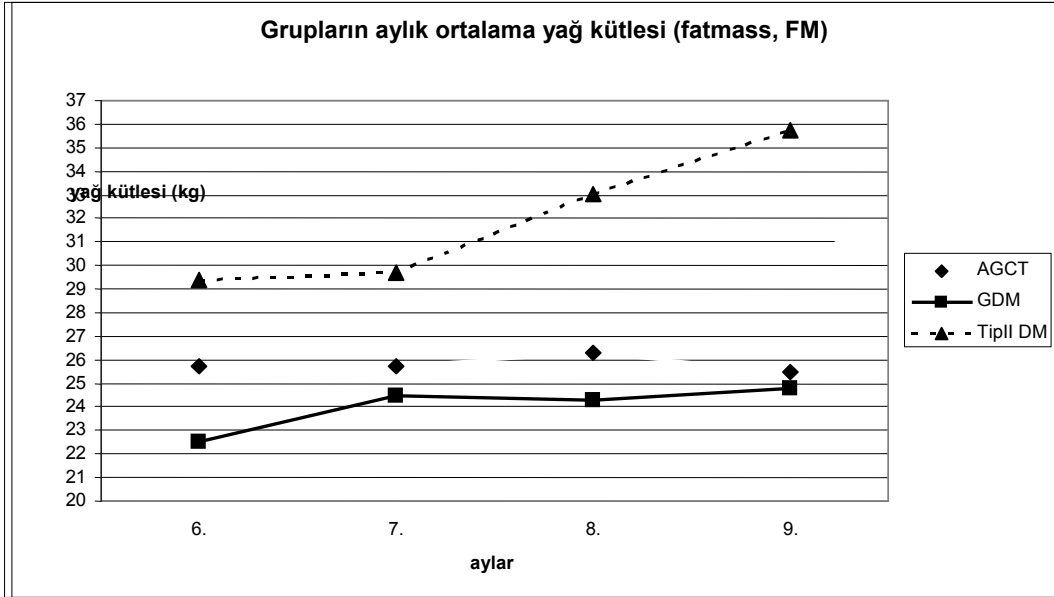
**Tablo 4.4.** Grup 2 ( GDM) Aylara Göre BMI, Fatfreemass, Fatmass Dağılımı

<b>Gestasyon ayı</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>FFM (kg)</b>	<b>FM (kg)</b>
<b>4.ay</b>	27,9±4,1	47,8±5,4	23,0±6,3
<b>5.ay</b>	27,3±3,8	46,8±5,4	21,0±6,6
<b>6.ay</b>	27,2±2,9	47,1±2,9	22,4±4,2
<b>7.ay</b>	28,3±3,4	47,9±4,2	24,4±6,3
<b>8.ay</b>	28,9±3,7	48,9±5	24,2±7,0
<b>9.ay</b>	29,4±4,0	50,4±6,6	24,7±6,6

**Tablo 4.5.** Grup 3 (Tip II DM) Aylara Göre BMI, Fatfreemass, Fatmass Dağılımı

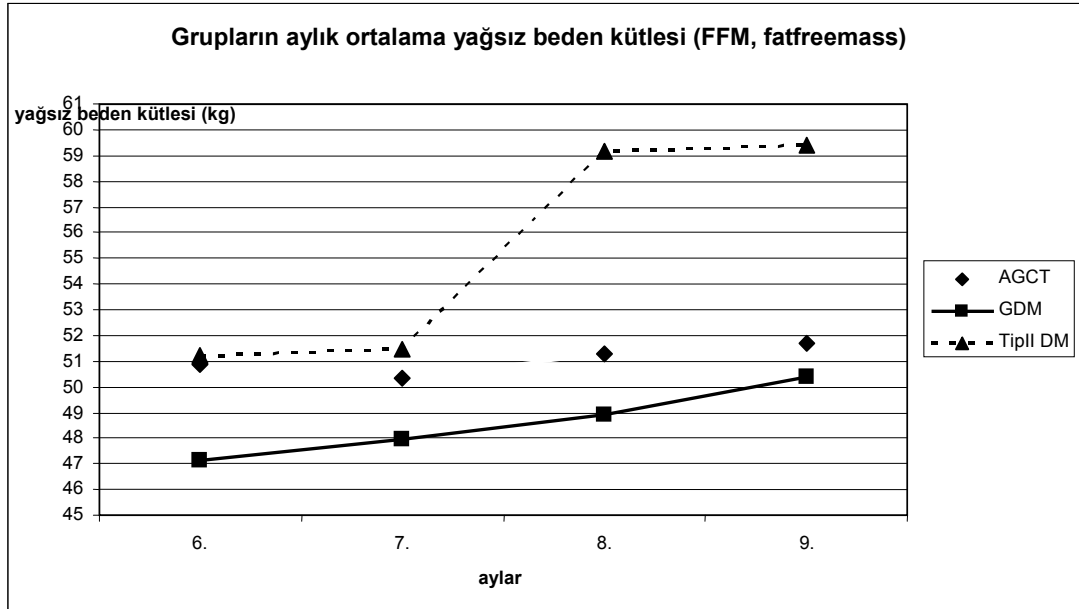
<b>Gestasyon ayı</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>FFM (kg)</b>	<b>FM (kg)</b>
<b>4.ay</b>	29,4±5,2	46,8±2,2	27,0±7,6
<b>5.ay</b>	32,4±6,7	49,9±5,2	29,1±6,6
<b>6.ay</b>	32,5±6,1	51,2±4,0	29,3±6,9
<b>7.ay</b>	32,7±6,0	51,4±3,9	29,7±6,4
<b>8.ay</b>	36,5±7,1	59,1±12,1	33,0±10,2
<b>9.ay</b>	39,0±7,8	59,4±9,2	35,7±13,8

Grupların aylık ortalama yağ kütlesi (fatmass) Grafik 4.3'te verilmiştir.



**Grafik4. 3.** Grupların Aylık Ortalama Yağ Kütlesi (Fatmass)

Grupların aylık ortalama yağsız beden kütlesi (fatfreemass) ortalaması Grafik 4.4'te verilmiştir.



**Grafik 4.4.** Grupların Aylık Ortalama Yağsız Beden Kütlesi (Fatfreemass)

Yedinci aydan itibaren gruplar arasındaki BMI, FM, FFM değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 2 arasında yedinci fatfreemass dışında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 için yedinci ay fatfreemass p değeri 0.039 olarak bulundu.

Grup 1 ve Grup 3, BMI, FM, FFM değerleri karşılaştırıldığında, Grup 3 gebelerin 8.ay BMI, 8.ay fatfreemass ve 9.ay BMI, 9.ay fatfreemass değerleri Grup 1 gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Grup 2 ve Grup 3, BMI, fatmass, fatfreemass değerleri karşılaştırıldığında, Grup 3 gebelerin 8. ay BMI, 8.ay fatmass, 8.ay fatfreemass ve 9. ay BMI, 9.ay fatfreemass değerleri Grup 2 gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Yedinci aydan itibaren gruplara göre BMI, fatmass, fatfreemass değerlerinin dağılımı tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Yedinci Aydan İtibaren Gruplara Göre BMI, Fatmass, Fat-Freemass Değerlerinin Dağılımı

	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 (GDM)</b>	<b>Grup 3 (Tip IIDM)</b>	<b>P1-2</b>	<b>P1-3</b>	<b>P2-3</b>
Yedinci ay fatfreemass	50,3±5,1	47,9±4,2	51,4±3,9	0,039	AD	AD
Sekizinci ay BMI	29,1±4,2	28,9±3,7	36,5±7,1	AD	0,006	0,004
Sekizinci ay fatfreemass	51,2±4,5	48,9±5	59,1±12,1	AD	0,025	0,001
Sekizinci ay fatmass	26,3±8,7	24,2±7,0	33,0±10,2	AD	AD	0,005
Dokuzuncu ay BMI	29,3±4	29,4±4,0	39,0±7,8	AD	0,005	0,003
Dokuzuncu ay fatfreemass	51,7±4,7	50,4±6,6	59,4±9,2	AD	0,01	0,004
Dokuzuncu ay fatmass	25,4±8,5	24,7±6,6	35,7±13,8	AD	AD	AD

7., 8. ve 9. aylardaki vücut kitle indeksi (BMI), yağsız doku kütlesi (fatfreemass) ve yağ kütlesi (fatmass) değerlerinin pregestasyonel BMI ve başvuru anındaki HbA1c değerleri ile olan ilişkisi regresyon yöntemi ile incelendi. Her birinin tek tek pregestasyonel BMI değerinden etkilendiği saptandı.

Pregestasyonel BMI 'deki bir  $\text{kg/m}^2$ 'lik değişim 7.aydaki BMI değerinde  $0,747 \text{ kg/m}^2$ 'lik , 8.aydaki BMI değerinde  $0,765 \text{ kg/m}^2$ 'lik , 9.aydaki BMI değerinde  $0,788 \text{ kg/m}^2$ 'lik artışa neden olmaktadır ( $p=0,0001$ ).

Pregestasyonel BMI'deki bir  $\text{kg/m}^2$ 'lik değişim 7.aydaki fatfreemass değerinde  $0,658 \text{ kg}$ 'lık, 8.aydaki fatfreemass değerinde  $0,607 \text{ kg}$ 'lık, 9.aydaki fatfreemass değerinde  $0,785 \text{ kg}$ 'lık artışa neden olmaktadır ( $p=0,0001$ ).

Pregestasyonel BMI'deki bir  $\text{kg/m}^2$ 'lik değişim 7.aydaki fatmass değerinde  $1,188 \text{ kg}$ 'lık , 8.aydaki fatmass değerinde  $1,2879 \text{ kg}$ 'lık, 9.aydaki fatmass değerinde  $1,231 \text{ kg}$ 'lık artışa neden olmaktadır ( $p=0,0001$ ).

Grup 1 ,Grup 2 ve Grup 3 almış oldukları tedavilere göre değerlendirildi. Grup 1'deki gebelerin 25 tanesine diyet+egzersiz tedavisi verilirken, kalan 15 gebeye insülin tedavisi başlandı. Diyet + egzersiz tedavisi başlanan Grup 1 gebelerin 9 tanesinde glisemik kontrol için diyet yeterli olmadı ve insülin tedavisine geçildi. AGCT grubunda diyetten insüline geçiş zamanı ortalama 29.haftaydı.

Grup 2 'deki gebelerin 21 tanesine diyet+egzersiz tedavisi verilirken, kalan 33 gebeye insülin tedavisi başlandı. Diyet + egzersiz tedavisi başlanan Grup 2 gebelerin 10 tanesinde glisemik kontrol için diyet yeterli olmadı ve insülin tedavisine geçildi. GDM grubunda diyetten insüline geçiş zamanı ortalama 29.haftaydı. İnsülin tedavisi başlanan Grup 2 gebelerin 2 tanesinde, ikili rejiminden ( $2 \times \text{NPH}$ ) beşli rejime ( $3 \times \text{KI} + 2 \times \text{NPH}$ ) geçildi; 1 tanesinde ise dörtlü rejimden ( $3 \times \text{KI} + 1 \times \text{NPH}$ ) beşli rejime geçildi.

Grup 3'deki gebeler diyet ve egzersiz tedavisinin yanısıra tümü insülin tedavisi de aldı. Grup 3 gebelerin 1 tanesinde ikili rejimden ( $2 \times \text{NPH}$ ) beşli rejime ( $3 \times \text{KI} + 2 \times \text{NPH}$ ) geçildi; 1 tanesinde ise dörtlü rejimden ( $3 \times \text{KI} + 1 \times \text{NPH}$ ) beşli rejime geçildi.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 gebelerin almış oldukları tedavi rejimlerinin dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Gebelerin Almış Oldukları Tedavi Rejimlerinin Dağılımı

<b>Tedavi</b>	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 (GDM)</b>	<b>Grup 3 (Tip II DM)</b>
Diyet +egzersiz (vaka sayısı)	16	11	0
Diyet +egzersiz +insülin (vaka sayısı)	24	43	8

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 gebelere uygulanan insülin tedavi protokollerinin dağılımı Tablo 4.8’de verilmiştir

**Tablo 4.8.** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Gebelere Uygulanan İnsülin Tedavi Protokollerinin Dağılımı

<b>İnsülin protokolü</b>	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 (GDM)</b>	<b>Grup 3 ( Tip II DM)</b>
1xNPH	5	14	0
2xNPH	14	13	1
3xKİ+1NPH	1	9	2
3xKİ+2xNPH	4	7	5

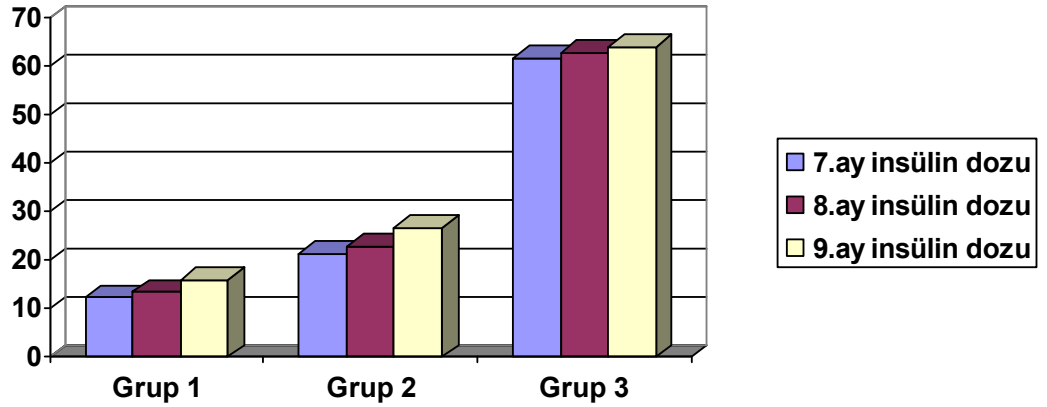
Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 gebeler uygulanan günlük insülin tedavi dozlarına göre karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 arasında, uygulanan günlük insülin tedavi dozu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Grup 1ve Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında; Grup 3 gebelere uygulanan günlük insülin tedavi dozu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Gruplara göre 7.,8. ve 9. ay günlük ortalama insülin tedavi dozlarının dağılımı tablo 4.9 ‘da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Gruplara Göre Günlük Ortalama İnsülin Tedavi Dozlarının Dağılımı

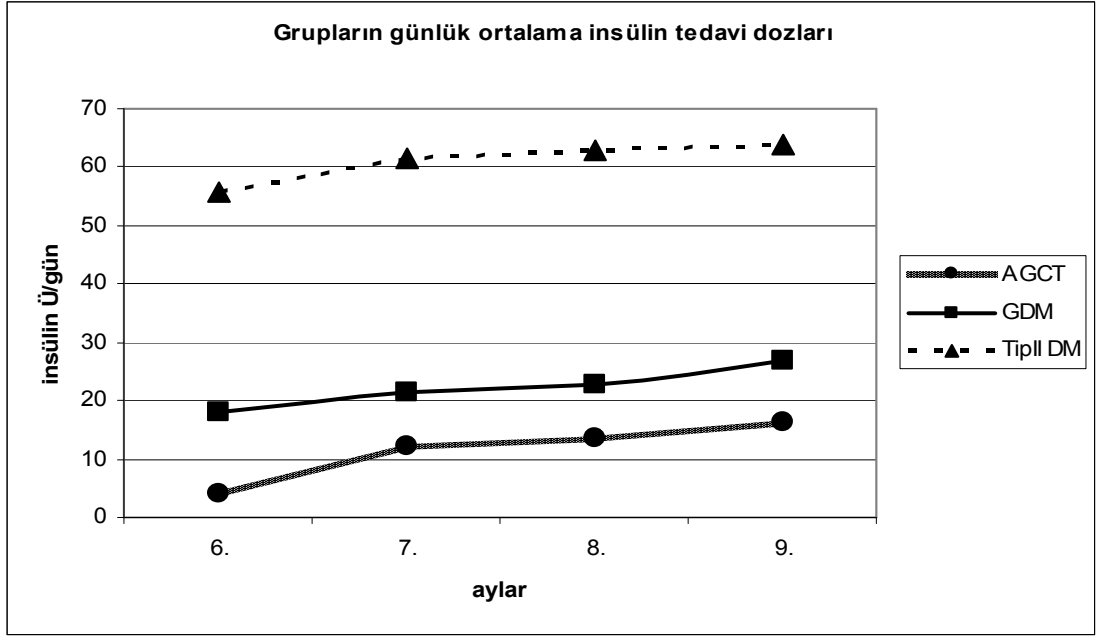
Aylara göre insülin dozu (Ü/ gün)	Grup 1 (AGCT)	Grup 2 (GDM)	Grup 3 (Tip II DM)	P1-2	P1-3	P2-3
6.ay doz	–	18±5,2	55,6±37,5	–	–	AD
7.ay doz	12,4±5,8	21,4±17,4	61,6±31,5	AD	0,046	AD
8.ay doz	13,5±7,6	22,8±17,6	62,8±32,3	AD	0,0001	0,001
9.ay doz	16±9	26,8±20,5	64±32,5	AD	0,001	0,005

Grupların günlük ortalama insülin tedavi dozlarının dağılımı grafik 4.5 ve Grafik 4.6’da verilmiştir.



**Grafik 4.5.** Grupların günlük ortalama insülin tedavi dozlarının dağılımı





**Grafik 4.6.** Grupların Aylara Göre Günlük Ortalama İnsülin Tedavi Dozlarının Dağılımı

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanlar doğum haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları açısından karşılaştırıldı. Grup 1, Grup 2, Grup 3 gebeler arasında yenidoğan özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 gebelerin yenidoğan özelliklerinin dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Gebelerin Yenidoğan Özelliklerinin Dağılımı

	<b>Grup 1 (AGCT)</b>	<b>Grup 2 (GDM)</b>	<b>Grup 3 (TİP II DM)</b>
Doğum haftası	37,6 ± 1,3	37,5 ± 1,4	37 ± 2,2
Yenidoğan ağırlığı	3028 ± 488,2 (1440-3827)	3139 ± 554,6 (1600-4700)	2919 ± 414,0 (2100-3500)
APGAR skoru	9,8 ± 0,6	9,9 ± 0,2	9,5 ± 1,4

Grup 1 ve Grup 2 gebeler postpartum yapılan OGTT sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Grup 1 gebelerden 34 tanesi, Grup 2 gebelerden 41 tanesine OGTT uygulandı. Diğer gebeler başvurmadıkları için yapılamadı.

OGTT sonuçlarına göre Grup 1 gebelerin 3 'ünde (%8,8) bozulmuş açlık glikozu (IFG) ; 13'ünde (%47) bozulmuş glikoz toleransı (IGT) saptandı. 15'inde (%44,1) OGTT normal olarak bulundu. Grup 2 gebelerin 5 'inde (%11,9) bozulmuş açlık glikozu (IFG) ;15'inde (%36,5) bozulmuş glikoz toleransı (IGT); 1'inde (%2,4) DM saptandı. 21'inde (%50) OGTT normal olarak bulundu.

Grup 1 ve Grup 2 gebeler postgestasyonel OGTT sonuçlarına göre karşılaştırıldığında OGTT sonucu IFG, IGT veya DM saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,261$ )

## 5.TARTIŞMA

Gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet; GDM), gebelikte ortaya çıkan ya da ilk defa gebelikte teşhis edilen farklı derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır(2). Tüm gebeliklerin %7'si GDM ile komplike olurken bu oran incelenen populasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak %1-14 arasında değişebilmektedir (3).

Gebeliğin insülin direnci ile seyreden bir süreç olduğu ve gebelerin büyük çoğunluğunun bu süreci normal glikoz toleransı ile geçirdikleri iyi bilinmektedir. Bununla birlikte gebelerin bir bölümü bu süreçte farklı derecelerde glikoz intoleransı yaşamaktadır. Gebelikle ilişkili karbonhidrat intoleransının kesin nedeni bilinmese de; insüline duyarlılığın azalmış olması veya düşük insülin cevabı ve beta hücre disfonksiyonu başlıca suçlanan faktörlerdir (79).

Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için son çalışmalarda ilgi, gebe kadınlarda hafif derecedeki karbonhidrat intoleransını erken saptamaya ve uygun idaresine odaklanmıştır. Erken ve doğru tanı ve etkin bir glisemik kontrol, fetomaternal sonuçlar açısından belirleyicidir (81,82). GDM'nin tanımı,tanısı ve tedavisi konusunda bir görüş birliği olmamasına karşın, klinikte en çok, National Diabetes Data Group'un (NDDG) önerdiği iki basamaklı algoritma kullanılır. Buna göre, 24.-28.gebelik haftaları arasında 50 gram 1 saatlik glikoz tarama testi (GCT) eşik değerinin üzerinde çıkan gebeler (tarama pozitif), 100 gram 3 saatlik oral glikoz

tolerans testine (OGTT) alınır. OGTT'de 4 değerden 2 veya daha fazlasının, eşik değerden yüksek çıkması durumunda GDM tanısı konulur(83,84)(Bakınız Tablo 2.9). GDM tespitinde tarama testi pozitifliğinin sensitivite ve spesifitesi, 1.saatte alınan serum glikoz konsantrasyonu eşik değerine göre değişmektedir (86). Bizim çalışmamızda ; eşik değer 140 mg/dl olarak alındı.

Risk faktörü olmayan gebelere GDM araştırması yapılmasının gerekli olmadığı ileri sürülmüşse de sadece risk faktörü bulunanlarda tarama yapılmasıyla GDM gelişebilecek gebelerin %43'ünde tanı atlanabilecek ve bunların da %28'i insülin ihtiyacı duyabilecektir (5,85). American Diabetes Association (ADA, 1986) ise tarama testinin tüm gebe kadınlara uygulanmasını önermektedir (87).

Kliniğimizde GDM tanısı için iki basamaklı yöntem kullanılmakta, 50 gram oral glikoz ile tarama testi rutin olarak yapılmaktadır. Tarama testi pozitif ancak 100 gr OGTT negatif olan büyük bir hasta grubu bulunmaktadır. Hemen hemen dünyanın her yerinde, 50 gr GCT sonucu yüksek, 100gr OGTT sonucu normal olan gebe kadınlar normal glukoz toleranslı olarak kabul edilmekte ve gestasyonel diyabet açısından izlemiden çıkarılmaktadır. Sadece birkaç çalışmada bu olgular 'borderline glukoz toleransı' veya 'hafif gestasyonel diyabet' olarak adlandırılmıştır (88,89,90). Bir çalışmada ise bu olguların ' düşük risk grubu 'olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (91). Bu durumun klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Birçok klinisyen, bu gebeleri ara risk grubu olarak değerlendirir. Bu durumun, fetomaternal sonuçların anormal olmasına yol açtığı (90, 92-94) bildirilmesine karşın, değiştirmedeği de ileri sürülmektedir (95,96). Gezer ve arkadaşlarının (97) yaptığı retrospektif çalışmada; tarama testi pozitif ancak 100 gr OGTT negatif olan hastaların prognozunun belirlenmesine işaret edilmiş, her ne kadar bu hastalar glukoz intoleransı ile ilişkili olarak gebelik komplikasyonu gelişimi açısından aday olsalar da, klinik pratikte bu hastaları belirlemede özel bir yaklaşım bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ADA'nın önerileri esas alınarak polikliniğimize başvuran 94 gebenin tümüne, yaşlarına ve gestasyonel diyabet açısından risk grubunda olup olmadığına bakılmaksızın 50 gr GCT uyguladık. 50 gr GCT sonucu yüksek, 100 gr OGTT sonucu normal olan gebeleri de riskli grup olarak değerlendirdik ve GDM grubu gibi takibe aldık.

Çalışmamızda her üç grupta bulunan gebeler yaş, gravida ve parite özellikleri yönünden benzer bulundu. Her üç grubun da ortalama yaşlarının 30 yaşın üzerinde olduğu görüldü. Artan yaş ile glikoz intoleransı arasındaki ilişki bir birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (33,98,99). Üç grup kendi aralarında yaş yönünden karşılaştırıldığında Grup 3 gebelerde yaş ortalaması daha büyüktü (34,6±5,5). Tip-2 DM genellikle 30 yaş sonrası gebelerde görülmektedir. Bu nedenle çalışmada bu grubun yaş ortalamasının büyük olması beklenen bulgu idi.

Çalışmamızda gebelik öncesi vücut kitle indeksi (BMI) Grup 3 gebelerde önemli ölçüde yüksek bulundu. BMI arttıkça Tip 2 diyabet ve değişik derecede glikoz intoleransı açığa çıkma riski artar. Bu risk 27 kg/m<sup>2</sup> de yaklaşık 4-5 misliken 35 kg/m<sup>2</sup>' nin üstünde 40 mislini bulur (100,101). Yapılan çalışmalara paralel olarak; çalışmamızda pregestasyonel DM olan grupta gebelik öncesi BMI anlamlı düzeyde fazlaydı (33,1±8,02). Ancak AGCT ve GDM grubu karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı. Çalışmamızdaki AGCT ve GDM grup gebeler BMI <30 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlardan oluşsa da; obezitenin etkisi göz ardı edildiğinde, BMI ile korele olarak karbonhidrat intoleransı riski artmaktadır. Kafkaslı ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu çalışmada, pregestasyonel BMI değerinin AGCT veya GDM gelişiminde ortak ve önemli bir belirleyici faktör olduğu ancak bunun tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir.

HbA1c erişkin hemoglobinin glikozillenmiş türevi olup 8-10 hafta geriye yönelik ortalama kan glikoz konsantrasyonunun iyi bir belirteçidir(103,104). Hiperglisemi gelişmeden HbA1c düzeyinin normal %4-6'lık aralığın dışına çıkması beklenemez. Leslie ve ark. (105) hemoglobin A1c düzeylerine bakarak kötü metabolik kontrollü olduğunu belirledikleri diyabetik annelerin 5 bebeğinden 3'ünde anomali tespit ederek maternal hipergliseminin anomalilerle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca spontan düşük insidansının HbA1c'si yüksek hastalarda arttığı bildirilmiştir (106). Çalışmamızda başvuru sırasındaki HbA1c değerleri Tip II DM gebe grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, AGCT ve GDM grubu karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı. Yenidoğanların hiçbirinde konjenital malformasyon veya spontan abortus görülmedi. Bunun her üç gruptaki gebelerin sıkı glisemik kontrol altında izlenmesi ile sağlandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gebelik öncesi ve gebelik sırası vücut kitle indeksi Tip-2 diabetik grupta diğer 2 gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu. Özellikle 28. haftadan itibaren vücut kitle indeksi, yağsız doku kütlesi ve yağ kütlesindeki artışın anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bu artışın gebelik öncesindeki yüksek vücut kitle indeksi değerinden etkilendiği bulundu. Vücut kitle indeksi ile fetal makrozomi arasındaki ilişkiyi gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Vücut kitle indeksindeki artışın, makrozomi insidansında artış ile ilişkili olduğunu söylemektedirler (107,108). Çalışmamızda Tip II diabetik grupta yenidoğan ağırlığı, diğer 2 gruptan farklı değildi.

Birçok prospektif çalışmada, insülin tedavisinin gestasyonel diyabetli kadınlarda neonatal makrozomi insidansını azalttığı gösterilmiştir (109-112). Bizim hasta gruplarımızda gerek Grup 1 (AGCT) gerek Grup 2 (GDM) gebelere öncelikle diyet ve egzersiz planlanmış ancak belirlenen glikoz hedeflerine ulaşamayanlara insülin tedavisi başlanmıştır. AGCT grubunda 24, GDM grubunda 43 gebe insülin ile tedavi edilmiştir. Genel olarak tüm dünyaca normal kabul edilen, hiçbir sınıflamaya dahil olmayan ve tedavi önerilmeyen AGCT grubunun belirgin glikoz intoleransı gösterdiği görülmüş ve bu grubun da tedavi edilmesi gerektiği görülmüştür.

GDM grubunda glikoz intoleransının AGCT grubundan daha şiddetli olması nedeniyle, kan şekeri kontrolü GDM grubunda daha zor sağlanabilmektedir. GDM grubunda insülin ihtiyacı gösteren gebe sayısının daha fazla olması, bu nedenledir.

Ayrıca Tip II DM – gebe grubunda tedavide kullanılan günlük ortalama insülin dozu AGCT ve GDM gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Birçok çalışmada GDM patogenezinde öne sürülen olayın, beta hücre disfonksiyonu veya azalmış insülin cevabından ziyade artmış insülin direncinden kaynaklandığından bahsedilmektedir (24,112). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızda Tip II DM grupta, kullanılan günlük insülin dozunun özellikle 7.aydan itibaren anlamlı derecede fark oluşturduğu saptandı. Bu durum gestasyonel diyabet etiyojisinde rol oynayan insülin rezistansının III. trimestire doğru artışının bir göstergesi olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda her üç grup gebelerden doğan yenidoğanların ağırlığı, doğum haftası, APGAR skorları ve yoğun bakım gereksinimi açısından fark saptanmamıştır. Bunun kliniğimizde uygulanan multidisipliner yaklaşım, yakın takip ve iyi metabolik kontrolün bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Gebelik, gestasyonun geç döneminde kazanılan insülin rezistansının normoglisemi sağlanana kadar pankreatik  $\beta$ -hücreleri ile kompanse edildiği, glukoregülatuar fizyolojiyi sağlar (113). Bu bağlamda, gebelikteki herhangi bir anormal glikoz hemostazisi, altta yatan değişik derecelerdeki  $\beta$ -hücre disfonksiyonunu yansıtır ve bundan dolayı postpartum glikoz intoleransı riskindeki artışla ilişkilidir. Gestasyonel diyabet gelecekte aşikar diyabet gelişebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda, doğumdan ortalama 6 hafta sonra yapılan 75 gr OGTT sonuçlarına göre AGCT ve GDM grup arasında fark saptanmadı. Her iki grupta da değişik derecelerde glikoz intoleransı bulundu. Bu durum, anormal GCT saptanan ancak OGTT normal olan gebelerin de postpartum dönemde bozulmuş açlık glikozu, glikoz intoleransı, düşük insülin duyarlılığı ve zayıf  $\beta$ -hücre fonksiyonu durumlarını içeren metabolik disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Günümüzde anormal GCT, normal OGTT durumu ile ilişkili postpartum metabolik komplikasyonlar hakkında sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Carr ve arkadaşlarının (114) yaptığı bir çalışmada, GCT sonuçlarının 5,4 mmol /L üzerinde olan kadınlar, düşük GCT değerlerine sahip kadınlarla karşılaştırıldığında, 8,8 yılda 1,7 kat daha yüksek oranda diyabet gelişim riskine sahiptir. Retnakaran ve arkadaşlarının (115) yaptığı çalışmada, AGCT grubunun GDM veya bozulmuş glikoz intoleransı (OGTT 'de tek değer pozitifliği) olan gebelerden daha düşük oranda olmakla birlikte postpartum glikoz intoleransı riskinin arttığını göstermişler ve AGCT durumunun postpartum metabolik fonksiyon anormallikleriyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Tüm bu veriler, bizim olgularımızda postpartum gördüğümüz değişik derecelerde glikoz metabolizması bozuklukları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, AGCT ve GDM grup arasında maternal özellikler, metabolik parametreler ve postpartum glikoz intoleransı açısından fark bulmadık ve literatür bilgileriyle benzer olarak tarama testi pozitif ancak 100gr OGTT negatif gebelerin de gestasyonel diabetes mellitus gibi takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık (94,97).

## 6.SONUÇLAR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi gebe polikliniğine Ocak 2003- Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran , bilinen diabetes mellitus tanısı olan veya 24-28. gebelik haftalarında yapılan tarama ve oral glikoz tolerans testi sonucuna göre bozulmuş glikoz toleransı (AGCT) ve gestasyonel diabetes mellitus tanısı konan 102 gebe değerlendirilmiştir.

Uygulanan testler sonucunda gebeler üç gruba ayrılmıştır. Grup 1, 50 gr GCT sonucu pozitif ancak 100 gr OGTT sonucu normal olan yani anormal glukoz toleransı gösteren gebelerden (AGCT grubu) oluşmuştur. Grup 2, 50 gram GCT ve 100 gr OGTT sonucu pozitif olan yani gestasyonel diyabetli (GDM grubu) gebelerden oluşmuştur. Grup 3 ise, pregestasyonel Tip II DM olan gebelerden oluşmuştur.

1. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gr GCT yapılmıştır. 50 gr GCT sonucu yüksek, 100 gr OGTT sonucu normal olan gebeler (AGCT), riskli grup olarak değerlendirilip, GDM grubu gibi takibe alınmıştır.
2. Gruplar arasında yaş, gravide, parite özellikleri açısından fark bulunmamıştır.
3. Her üç grupta yer alan gebelerin gebelik öncesi BMI oranları karşılaştırıldığında, Tip II DM gebe grubu, AGCT ve GDM grubundan farklı bulunurken, AGCT ve GDM grubu arasında fark bulunmamıştır.



4. Her üç grupta yer alan gebelerin başvuru sırasındaki HbA1c değerleri karşılaştırıldığında, Tip II DM gebe grubunda, AGCT ve GDM grubundan yüksek bulunurken, AGCT ve GDM grubu arasında fark bulunmamıştır.
5. Her üç grupta yer alan gebelerin gestasyonel aylara göre vücut kitle indeksi (BMI), yağ kütlesi (FM; fatmass) ve yağsız doku kütlesi (FFM; fatfreemass) karşılaştırıldığında, Tip II DM gebe grubunda 7.aydan itibaren artışın fazla olduğu ve belirgin fark yarattığı bulunmuştur. Ancak AGCT ve GDM grubu arasında fark bulunmamıştır.
6. Gestasyonun 7.,8. ve 9. aylardaki BMI, FM, FFM değerlerindeki artışın pregestasyonel BMI ve başvuru sırasındaki HbA1c ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, her birinin pregestasyonel BMI değerinden etkilendiği bulundu.
7. AGCT ve GDM grubunda yer alan gebelere başlangıç olarak diyet ve egzersiz tedavisi uygulanmıştır. Kan şekeri takiplerine göre ihtiyaç gösteren gebelerin tedavisine insülin eklenmiştir. Tip II DM grubunda yer alan gebelerin tümü diyet ve egzersizin yanısıra insülin ile tedavi edilmiştir. Her üç grup almış oldukları insülin tedavi dozlarına göre karşılaştırıldığında; Tip II DM gebe grubu, AGCT ve GDM grubundan farklı bulunurken, AGCT ve GDM grubu arasında fark bulunmamıştır.
8. Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skorları karşılaştırıldığında; üç grup arasında fark bulunmamıştır.
9. AGCT ve GDM grup gebeler postgestasyonel OGTT sonuçlarına göre karşılaştırıldığında, değişik derecelerde glikoz metabolizma bozukluğu saptanmış olup, gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, tüm dünyada çoğu merkez tarafından normal kabul edilen, bir sınıflamaya dahil edilemeyen ve herhangi bir tedavi rejimi önerilmeyen gebe grubu olarak değerlendirilen AGCT grubunun da GDM grubu gibi glikoz intoleransı gösterdiği görülmüştür. Bu nedenle AGCT saptanan gebelerin GDM saptanan gebeler gibi yakın takip edilmesi ve gerektiğinde tedavi başlanması oluşabilecek fetomaternal komplikasyonların önlenmesi açısından yararlı olacaktır.

## 7.ÖZET

### **PREGESTASYONEL DİYABETİ VE FARKLI DERECEDE GLİKOZ İNTOLERANSI BULUNAN GEBELERİN TAKİBİ**

**Amaç:** Farklı derecede glikoz intoleransı bulunan gebelerin takip ve tedavi protokollerini retrospektif olarak değerlendirilip perinatal sonuçları göz önünde tutarak ideal yaklaşımın belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi gebe polikliniğine Ocak 2003- Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran, bilinen Tip II diabetes mellitus tanısı olan veya glikoz tarama testi müspet fakat oral glikoz tolerans testi (OGTT) normal olan gebeler veya gestasyonel diabetes mellitus (GDM) saptanan gebeler bu çalışmaya dahil edildi. Bilinen diabetes mellitus tanısı olan gebeler dışında tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gram glikoz tarama testi uygulandı. Test sonucu yüksek bulunanlara 100 gr glikoz ile OGTT yapıldı. Sonuçta 40 gebede 50 gr glikoz tarama testi yüksek ancak 100 gr oral glikoz tolerans testi normal (Grup 1; AGCT grubu;“abnormal glucose challenge test” grubu), 54 gebede 50 gr ve 100 gr oral glikoz tolerans testi (2 değer pozitif) yüksek (Grup 2; GDM) saptandı. Bilinen DM olan 8 gebe ise Tip II DM grubu (Grup 3) oldu. Her üç grup demografik veriler, doğum öncesi ve gebelik sırasındaki vücut kitle indeksi değerleri, tedavi protokolleri, insülin tedavi dozları ve yenidoğan sonuçları yönünden kendi aralarında değerlendirildi.

**Sonuçlar:** AGCT ve GDM grup arasında demografik özellikler, pregestasyonel BMI değerleri, tedavi protokolleri ve tedavide kullanılan insülin dozları arasında fark bulunmamıştır. Postgestasyonel 6-8. haftalarda yapılan 75 gr. oral glikoz tolerans testi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında her iki grupta da değişik derecelerde ancak benzer şekilde glikoz intoleransı tespit edilmiştir. Glikoz tarama testi müspet ancak OGTT değerleri normal olan (AGCT grubu) gebeler de gestasyonel diyabetikler gibi riskli grup olarak değerlendirilip, gestasyonel diabetes mellitus grubu gibi takibe alınmalıdır. Pregestasyonel diyabetik gebeler ise –beklendiği üzere- gebeliğin 7.ayından itibaren vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı ve uygulanan insülin tedavi dozları açısından daha ağır bir diyabet tablosu oluşturmakta ve her iki gruptan da istatistiki olarak farklı görünmektedir.

## 8. SUMMARY

### FOLLOW UP OF WOMEN WITH DIFFERENT DEGREES OF GLUCOSE INTOLERANCE AND GESTATIONAL DIABETICS

**Aims:** This retrospective study aimed to evaluate the course of gestation and perinatal outcomes of the women with different degrees of glucose intolerance from abnormal glucose challenge test to type 2 diabetes and gestational diabetes.

**Material and Method:** Pregnant women with either type 2 diabetes, gestational diabetes or with abnormal glucose challenge test but normal OGTT (AGCT Group) applied to Obstetrics Outpatient Clinic of Turgut Ozal Medical Center, Inonu University School of Medicine between January, 2003 and May, 2008 were included into the study. All women, except type 2 diabetics, were performed an oral 50 g glucose challenge (GCT) test at 24-28 weeks of gestation. A 100g OGTT was performed to women with serum glucose concentration higher than 140 mg/dl during GCT. According to these two glucose loading tests two groups were defined. Group 1 (AGCT Group) was consisted of 40 pregnant women with abnormal GCT but normal OGTT and Group 2 (GDM Group) 54 gestational diabetics with two abnormal value during OGTT. Eight pregnant women with type 2 diabetes were served as the Group 3.

**Results:** Women with type 2 diabetes were significantly different than both of the other groups with respect to body mass, body fat mass and insulin dosage administered during the course especially after the 7th month of gestation showing to have more severe diabetes. Women in AGCT and GDM groups were not only similar for the mentioned features formerly but found to have similar glucose intolerance degrees after gestation which was defined with a 75 g OGTT at 6-8th week of postgestational period. These data indicates that women with abnormal glucose challenge test but normal OGTT has to be considered as having as much risk as and followed up as gestational diabetics.

## 9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (1):37-42
2. Screening for Gestational Diabetes Mellitus . *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1482-1483.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1):88-89.
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26: 917-32.
5. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(1):103-105.
6. Turok D, Ratcliffe Stephen D, Baxley EG. Management of Gestational Diabetes Mellitus. *American Family Physician* 2003;68(9):1768-72.
7. Sayın C.N, Varol F.G, Duran R. et al. Perinatal Outcome in Women Screened for Gestational Diabetes Mellitus with normal or with one elevated glucose tolerans test value. *Turkish German Gynecol Assoc* 2007;8(1):38-43
8. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics 21' th ed.* Appleton & Lange :567-618, 2001
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Diabetes. *ACOG Pract Bull.* 2001(30).
10. Williams G, Pickup CJ (Çeviri: T. Toktaş, ME Altınöz). *Diyabet el kitabı.* İstanbul: Sigma Publishing; 2004:24-5.
11. Yenigün M. *Diyabetes Mellitusun tarihçesi.* Yenigün M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001:3-6.
12. Bağrıaçık N. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Diabetes Mellitus Sempozyumu.* 18 -19 Aralık 1997; İstanbul; s:9-18
13. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23(4): 373-8.
14. Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy. *Diabete Metab* 1990; 16:113-185.
15. Balcı M.K. Gestasyonel Diabetes Mellitus. Özata M, Yöner A (Editörler), *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006: s. 408-13

16. Masharani U, Michael S. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In:David G. Gardner and Dolores Shoback (Eds). 8th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 1997:p.661-743.
17. The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM:Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of DM. Diabetes Care 2004;27(1):5-10.
18. Aydın H. Gestasyonel Diabetes Mellitus . İmamoğlu Ş(Editor), Diabetes Mellitus 2006. İstanbul:Deomed Medikal Yayıncılık;2006: s.191-95
19. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2004;27 (1):88-90
20. White P. Pregnancy complicating diabetes. Am J Med. 1949; 7:609-616.
21. Florence M.Brown, Allison B.Goldfine (Çeviri: A.Çıkım). Diyabet ve Gebelik. Joslin's Diabetes Mellitus. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008: s.1035-1045.
22. Hod M, Yogev Y. Working Group on Diabetes and Pregnancy Chairmen. European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines, 2006; Prague, s. 8-20
23. Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes. Diabetes Care 2007; 30:180-187
24. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insülin resistance and inadequate  $\beta$ -cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. Diabetes Care 1997; 20: 1717-1723.
25. Cianni GD, Miccoli R, Volpe L. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:259-270.
26. Vogel N, Burnand B, Vial Y. Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. Eur J Ob Gyn Reprod Bio 2000; 91:29-36.
27. Xiang AH, Peters RK, Trigo E. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 48: 848-854.

28. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy . *Diabetologia* 1996;39 (11):1329-1333.
29. Mauricio D. Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes shortly after pregnancy. *Diabetes nutrition & Metabolism* 1992;5: 237-241.
30. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 2005;23:17-24.
31. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
32. Carpenter MW, Coustan DR:Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:768-773.
33. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop–Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(2):161-167
34. World Health Organization. Definition Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation.Geneva: World Health Organization 1999.
35. American diabetes association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (1) :42-47.
36. Perkins MP, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in gestational diabetes mellitus: A review of screening, diagnosis and treatment. *Clinical Diabetes* 2007; 25(2):57-62.
37. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006; 32:140-146.
38. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A,Begher C, Valentini U, Faden D, Morabito A. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? Definition of screening Methods for Gestational Diabetes Study Group of the Lombardy Section of the Italian Society of Diabetology .*Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:179-85

39. Carr SR. Screening for gestational diabetes mellitus : a perspective in 1998. *Diabetes Care* 1998; 21 (2) : B14- B 18.
40. Uludag S, Gezer A. Gebelik Diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi*. 2005;1(2):55-61
41. Williams CB. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:418-21.
42. American diabetes association .Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(1):77-79.
43. ACOG. Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin No. 200, 1994.
44. ACOG, Position statement gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1995; 18: 24-25.
45. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
46. ACOG Practice Bulletin.Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin no.200, December 1994) Gestational diabetes . *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.
47. Gökçel A, Bağış T, Kılıçadağ EB, Tarım E, Guvener N. Comprasion of the criteria for gestational diabetes mellitus by NDGG and Carpenter and Coustan , and the outcomes of pregnancy. *J. Endocrinol Invest*.Apr; 2002; 25 (4) : 357-61.
48. Neiger R. and D.R. Coustan. The role of repeat glucose tolerance tests in the diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:4 Pt 1, 787-90.
49. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine–Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed., N. J. Philadelphia, 1999:964-995.
50. Homko JC: To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. *Clinics in perinatology* 2001;28(2):407-417 .
51. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE.Pre-conception care of diabetes, congenital malformations ,and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996; 19: 514-541.

52. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
53. Gerstein HC, Haynes RB. What is gestational diabetes? Evidence Based Diabetes Care. BC Deckers Inc 2001 p.164
54. Kucera J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971;7:73-82.
55. Yogeve Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes. The impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191,1655-60.
56. Kjos SL, Peters RK, Ziang A et al. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*. 1995; 44:586-591.
57. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1053-58.
58. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E et al. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening. *Diabetes* 1997; 46: 1459-1467.
59. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1998; 269:609-615.
60. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birthweight and gestational glucose tolerance; pathophysiology or practice style? *JAMA* 1996; 275:1165-70.
61. De Veiana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333:1237-41.
62. Moore TR, Warshak J. Diabetes Mellitus and Pregnancy . *Medicine Specialties, Medicine Ob/ Gyn ,Psychiatry, and surgery, Endocrinology.* Updated January, 2005



63. Tarçın Ö. Diyabetik gebede tedavi yaklaşımları . İmamoğlu Ş (Editör), Diabetes mellitus 2006. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2006: s.197-202
64. American Collage of Obstetricians and Gynecologists .Gestational Diabetes. ACOG Pract Bull 2001; (30)
65. American Diabetes Association. Nutrition Principles and recommendations in diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (1):36-46.
66. Guiffrida FMA, Castro AA, Atallah AN, Dib SA. Diet plus insülin compared to diet alone in the treatment of gestational diabetes mellitus: a systemic review. Braz J Med Biol Res 2003; 36(10):1297-1300.
67. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2 hours 75 gram oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001; 24:1151-55.
68. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
69. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. 2006: s.435-450.
70. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:1023-1061.
71. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care 2003; 26(1): 103-105.
72. Lois Jovanovic: American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and Discussion. Therapeutic interventions. Diabetes Care 1998; 21(2):131-137.
73. Kışnişçi HA, Gökşin E edit. Gestasyonel Diabet. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı ;1996: s. 378-83.
74. Durak EP, Jovanovic L, Peterson CM. Physical and glycemik responses of women with gestational diabetes to a moderately intensw exercise program. Diabetes Educ 1990 Jul-Aug; 16(4):309-312.
75. Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy .Insulin therapy. First edition. Jack L. Leahy, William T. Cefalu. New York, Marcel Dekker. 2002; 139-151

76. 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 Oct19;343(16):1134-8.
77. Lam KS, Li DF, Lauder IJ, Lee CP, Kung AW, Ma JT. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:181-186.
78. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19: 1348-1350.
79. Danilenko-Dixon DR, Winter T, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:798-802.
80. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Daudcow RW: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients: *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:895-900.
81. Barahona MJ, Sucunza N, Garcia-Patterson A, Hernandez M, Adelantado JM, Ginovart G, De Leiva A, Corcoy R. Period of gestational diabetes mellitus diagnosis and maternal and fetal morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:622-7.
82. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-92.
83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. SIGN Publication No.55 Edinburgh: SIGN; ISBN 1899893 82 2; 2001. [[Www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/ 55/ index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/index.html)] Erisim tarihi 15 Eylül 2006.
84. Cousins L, Baxi L, Chez R, Coustan D, Gabbe S, Haris J, Landon M, Sacks D, Singh S. Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:493-6.
85. Weeks JW, Major CA, de Vecianan M, Morgan MA. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome ? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1003-7
86. Kjos SL, Buchanan TA .Gestational diabetes mellitus .*N Engl J Med* 1999; 341:1749-1756

87. Oats JN: Diabetes in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 301-309.
88. Bonomo M, Corica D, Mion E, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: A randomized clinical trial. *Diabet Med* 2005; 22:1536-41.
89. Weijers RNM, Bekedam DJ, Simulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002;25:72-7.
90. Vambergue A, Nuttens MC, Verier- Mine O, et al. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabet Med* 2000;17:203-8.
91. Dudhbhai M, Lim L, BombardA, Juliard K, Meenakshi B, Trachelenberg Y, Weiner Z. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:42-5.
92. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73:103-6.
93. Gruendhammer M, Brezinka C, Lechleitner M. The number of abnormal plasma glucose values in the oral glucose tolerance test and the fetomaternal outcome of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:131-6.
94. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 103:148-56.
95. Forest JC, Masse J, Garrido-Russo M. Glucose tolerance test during pregnancy: the significance of one abnormal value. *Clin Biochem* 1994; 27:299-304.
96. Dudhbhai M, Lim L, BombardA, Juliard K, Meenakshi B, Trachelenberg Y, Weiner Z. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:42-5.

97. Gezer AF, Esen H, Mutlu E, Öztürk V. Ocak: Prognosis of patients with positive screening but negative diagnostic test for gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:201-204
98. Ergin T, Lember A, Duran H, et al. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:204-19
99. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-14
100. George A. Bray: Medical Consequences of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(6):2583-89.
101. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–86.
102. Kafkaslı A, Sertkaya AC, Selçuk EB, Doğan K, Burak F, Yoloğlu S. Abnormal Glucose Challenge Test and Mild gestational Diabetes, *Gynaceol Prinatol* 2008; 17 (1):3-8
103. Rohfling CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al: Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25:275-278.
104. Hillman N, Herranz L, Grande C, et al: Is HbA1c influenced more strongly by preprandial or postprandial glycemia in type 1 diabetes?. *Diabetes Care* 2002; 25:1100-1101.
105. Leslie R, Pyke DA, John PN, et al. Hemoglobin A1 in diabetic pregnancy. *Lancet* 1978;2:958-959.
106. Grene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993; 20:533-47.
107. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynecol Obstet* 2006;93:269-74.

108. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA,. Effect of Body Mass Index on Pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007;24:168.
109. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27:683-9
110. Coustan DR, Lewis SB. Insülin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1978; 51:306-10.
111. Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, Wagner PC, Spinnato JA. Prophylactic insülin in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1990;75:960-4.
112. Kirwan JP, Huston –Presley L, Kalhan SC, et al. Clinically useful estimates of insülin sensitivity during pregnancy. Validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:1602-7.
113. Buchanan TA (2001) Pancreatic  $\beta$ -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of Type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86: 989-93.
114. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Kahn SE, Heckbert SR (2008) Modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future diabetes among women without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:1037-39.
115. Ravi Retnakaran MD, Ying Qi MSc, Mathew Sermer MD, Philip W, Connelly PhD, Anthony JG, Hanley PhD, Bernard Zinman MD. An abnormal screening glucose challenge test in pregnancy predicts postpartum metabolic dysfunction, even where the antepartum oral glucose yolerance test is normal. *Clinical Endocrinology*; 2008: 1365-2265