



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İLK TRİMESTERDA GESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

DR. İNCİ HANSU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NEŞE YÜCEL

KAHRAMANMARAŞ

AĞUSTOS 2019



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP

FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İLK TRİMESTERDA GESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İnci HANSU

TEZ DANIŞMANI

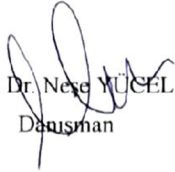
Prof. Dr. Neşe YÜCEL

KAHRAMANMARAŞ




AĞUSTOS 2019

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr. İnci HANSU tarafından hazırlanan "İlk Trimesterde Gestasyonel Diyabetes Mellitus Öngörülebilir mi?" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Neşe YÜCEL
Dekan

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 16/08/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Prof. Dr. Neşe YÜCEL	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye Doç. Dr. Süleyman Murat BAKACAK	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR	(G. Antep Üniversitesi Tıp Fakültesi)	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih : 16/08/2019


.....
Dekan
Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlık sürecinde değerli yardımlarını, iyi niyet ve sonsuz hoşgörüsünü esirgemeyen çok değerli hocam Prof.Dr. Neşe Yücel'e,

Gerek teorik ve pratik bilgileriyle, gerek iyi ve kötü tecrübeleriyle eğitimimde katkısı olan ve bana her zaman yol gösteren tüm değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve iyi ki varsınız dediğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince beni daima yüreklendiren, tezimin her aşamasında yanımda olan eşim Op. Dr. Kemal Hansu'ya, varlıkları ve gülen gözleriyle hayatımın neşesi olan canım kızlarıma ve yaşamım boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme tüm kalbimle sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

İnci HANSU
Kahramanmaraş-2019

İLK TRİMESTERDA GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. İnci HANSU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖZET

Amaç: GDM ile ilişkili olabilecek ilk trimester belirteçlerini belirleyip, bu belirteçlerin gestasyonel diyabet öngörüsünde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ağustos 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebeliğinin 11-136/7 haftaları arasında başvuran 18-40 yaş arası gebeler dahil edilmiştir. Hastaların vücut kütle indeksleri hesaplanıp, tam kan sayımı, TSH, T3, T4, HbA1C, ürik asit, CRP, prokalsitonin, PAPP-A ve BHCG ölçülmüş, sonuçlar kaydedilip dosyalanmıştır. Çalışmaya katılan gebelere, gebeliğin 24-28. haftaları arası 50 gram glukoz yüklemesi yapılmış ve sonuçları pozitif çıkan hastalara 100 gram 3 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılmıştır. Tanı testi sonucuna göre ilk trimester biyokimyasal belirteçleri ve VKİ ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 182 gebe katılmıştır. 54 gebenin GCT sonucunun pozitif ve 128 gebenin GCT sonucunun negatif olduğu görülmüştür. GCT pozitif olan gebelere 3 saatlik 100 gram oral glukoz yüklemesi yapılmış ve 24 gebeye GDM tanısı konulurken 158 gebe sağlıklı olarak kabul edilmiştir. GDM olmayan ve GDM olan grupları arasında sırasıyla; yaş, boy uzunluğu, tiroid fonksiyon testleri, β -HCG-mom, PAPP-A, PAPP-A-mom, ürik asit, prokalsitonin ve CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. GDM olmayan gruba göre GDM olan grupta ortalama vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, β -HCG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ve HbA1c düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: İlk trimester belirteçlerinin GDM öngörüsünde kullanımı anlamlı gözükmemektedir. Bu konuda evrensel kriterler ile yapılan geniş tabanlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, ilk trimester tarama, oral glukoz tolerans testi

Sayfa No: 79

Danışman: Prof. Dr. Neşe YÜCEL



CAN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS BE PREDICTED IN THE FIRST TRIMESTER?

(Specialization Thesis)

Dr. İnci HANSU

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

ABSTRACT

Aim: To determine the first trimester markers that may be associated with GDM and to evaluate whether these markers can be used in predicting gestational diabetes.

Materials and Methods: Pregnant women aged between 18-40 years who were admitted to the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between August 2018 and March 2019 between 11-136 / 7 weeks of pregnancy were included in the study. Body mass indexes of patients were calculated, complete blood count, TSH, T3, T4, HbA1C, uric acid, CRP, procalcitonin, PAPP-A and BHCG were measured and the results were recorded and filed. The pregnant women who participated in the study were loaded with 50 grams of glucose between 24-28 weeks of gestation and 100 grams of 3-hour oral glucose tolerance test was performed in the patients whose results were positive. First trimester biochemical markers and the relationship between BMI and gestational diabetes were statistically evaluated according to diagnostic test results.

Results: 182 pregnant women participated in the study. 54 pregnant women had a positive GCT result and 128 pregnant women had a negative GCT result. GCT positive pregnant women were loaded with 100 grams of oral glucose for 3 hours, and 24 pregnant women were diagnosed as GDM and 158 pregnant women were considered healthy. Among non-GDM and GDM groups; There was no statistically significant difference in terms of age, height, thyroid function tests, β -HCG-mom, PAPP-A, PAPP-A-mom, uric acid, procalcitonin and CRP levels. Mean body weight and body mass index were significantly higher, β -HCG level was statistically lower and HbA1c level was statistically higher in GDM group than non-GDM group.

Conclusion: The use of first trimester markers in the prediction of GDM does not seem to be significant. Large-scale randomized trials with universal criteria are needed.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, first trimester screening, oral glucose tolerance test

Page Number: 79

Advisor : Prof. Dr. Neşe YÜCEL



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Terminoloji , Tanımlar ve Sınıflama	3
2.2. Risk Faktörleri	6
2.3. Gestasyonel Diyabetin Patofizyolojisi	7
2.3.1. Normal gebelikte karbonhidrat metabolizması.....	7
2.3.2. İnsülin direnci	8
2.3.3. Beta hücre disfonksiyonu	12
2.4. Gestasyonel Diyabette Tarama ve Tanı.....	12
2.5. Gestasyonel Diyabetle İlişkili Komplikasyonlar	20
2.5.1. Maternal komplikasyonlar	21
2.5.2. Fetal komplikasyonlar	22
2.5.3. Yenidoğan komplikasyonları.....	24
2.6. Gestasyonel Diyabet Yönetimi ve Glisemik Kontrol	26
2.6.1. Gestasyonel diyabette kan glukoz düzeyleri takibi.....	27
2.6.2. Nonfarmakolojik tedavi.....	29
2.6.3. Farmakolojik tedavi	30
2.6.3.1. İnsülin	31
2.6.3.2. Oral antihiperglisemik ajanlar	32
2.6.4. Antenatal fetal testler ve doğumun zamanlaması	34
2.6.5. Doğum.....	35
2.6.6. Postpartum yönetim ve takip	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi ve Analizler	38
3.1.1. İstatistiksel analiz.....	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	55

7. KAYNAKLAR	56
8. TABLOLAR LİSTESİ	74
9. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	75
EKLER	76
ÖZGEÇMİŞ	79



KISALTMALAR LİSTESİ

GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Hemoglobin A1c
PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein A
Hcg	: Human Chorionic Gonadotropin
ADA	: American Diabet Association
ACOG	: American College Of Obstetricians And Gynecologists
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
Mtor	: Target of Rapamycin
aPKC	: Atipik Protein Kinaz C
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Protein
HPL	: Human Placental Laktogen
GH	: Growth Hormon
hPGH	: Human Placental Growth Hormon
TNF	: Tumor Necrosis Factor
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
GCT	: Glucose challenge test
OGTT	: Oral Glucose Tolerance Test
CDA	: Canadian Diabet Association
NDDG	: National Diabetes Data Group
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
SGA	: Small for Gestational Age
LGA	: Large for Gestational Age
CPD	: Cephalopelvic Disproportion

SMBG	: Self Monitoring of Blood Glucose
FDA	: Food and Drug Administration
TSH	: Tiroid Sitümulan Hormon
Crp	: C Reaktif Protein
IGF	: İnsülin Like Growth Factor
Mom	: Multiple of Median



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte fark edilen çeşitli derecedeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Maternal ve neonatal morbiditeyi artıran gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Gestasyonel diyabetin prevalansı çalışılan topluma göre %1-6 arasında değişmektedir (1). Türkiye’de ki prevalans ise %4-10 arasındadır (2-4). Ortalama anne yaşının artması ve artan obezite oranlarıyla beraber prevalans da artmaktadır (5). GDM’nin öngörü ve tanısı hem mevcut gebelik için hem de gebelikten sonra annenin sağlığı için önemlidir.

Gestasyonel diabetes; preeklampsi, Gestasyonel hipertansiyon, polihidroamniyoz, makrozomi, annede ve bebekte doğum travmaları, operatif doğum, perinatal mortalite, fetal/neonatal hipertrofik kardiyomyopati, yenidoğan solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlarla (hipoglisemi, hiperbillürinemi, hipokalsemi, polisitemi) ilişkilendirilmiştir (6, 7). Gebelikte, fetusun maternal hiperglisemiye maruziyeti fetal hiperinsülinemiye neden olur. Bunun sonucunda çocukluk çağında obezite ve insülin direnci gelişir(8). Bu da yetişkinlikte bozulmuş glukoz toleransına ve diyabete neden olur. Yapılan birçok çalışmada GDM, ilerleyen dönemlerde tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür(9, 10). Gestasyonel diyabetin erken tanısı ve tedavisi ile hem maternal, hem de fetal komplikasyonlar belirgin bir şekilde azaltılabilir.

GDM taraması hastanın tıbbi öyküsü, aile öyküsü ve önceki gebeliklerinde yaşadığı komplikasyonlar dikkate alınarak yapılmalıdır. Öyküsünde risk faktörü bulunmayan gebelerde erken haftalarda glukoz tolerans testi yapmak maliyet-etkinlik açısından faydalı değildir. GDM tanısı tek seferde yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi ile ya da iki basamakta yapılan, önce 50 gr tarama testi , testin pozitif gelmesi durumunda 100 gr oral glukoz tolerans testi ile 24-28. haftalarda yapılmaktadır (11). Ancak OGTT zaman alıcı, yoğun emek isteyen ve çoğu zaman gebeler tarafından çok iyi tolere edilemeyen bir testtir. Hasta gecedan aç kalmalı, 3 saatten fazla oturmalı ve en az 3 kez kan alınmalıdır. Gebelikte artan bulantı ve kusmanın da etkisiyle gebelerin yaklaşık %10’u oral glukoz tolerans testini tamamlayamamaktadır (12). GDM tanısının 24. haftadan sonra konması, intrauterin hipoglisemiye maruziyetin uzamasına ve artmış

fetal büyümeye neden olabileceği gibi annenin kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına da neden olabilir (13-15).

Tüm bu kanıtlar değerlendirildiğinde OGTT' ye alternatif olarak ve gebeliğin erken dönemlerinde GDM öngörüsü ve tanısına yönelik çalışmalar artmıştır. Ancak gebeliğin erken dönemlerinde GDM taraması için hangi testin yapılabileceği ya da hangi biyokimyasal belirtecin kullanılabileceğine dair bir fikir birliği yoktur.

Yapılan çalışmalarda ilk trimesterde yüksek glukoz seviyelerinin ilerleyen gebelik haftalarında GDM gelişmesiyle ilişkili olabileceği görülmüştür(16). Ayrıca insülin rezistansında ve tip II diyabet gelişmesinde inflamasyonun rolüne dair birçok kanıt vardır (17, 18). Bazı çalışmalarda serum ürik asit seviyelerinin GDM ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19-21). Gebelikte artmış eritrosit döngüsü ve demir eksikliği HbA1c'nin ilk trimesterde kullanımını sınırlandırıyor gibi gözükse de ilk trimesterde HbA1c, hipergliseminin belirlenmesinde ve artmış gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği yönünde kanıtlar artmaktadır. İlk trimesterde HbA1c taranmasının yararıyla ilgili çok az şey bilinmesine rağmen GDM gelişme riski olan gebeleri tespit etmek için cazip bir seçenek gibi gözükmemektedir. İlk trimester tarama testinde kullanılan PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) değerlerinin gestasyonel diyabet öngörüsünde kullanılabileceğine dair çalışmalar olsa da sonuçlar yeterli gözükmemektedir.

Gebeliğin erken döneminde GDM ile ilişkili belirteçlerin tespit edilmesi, GDM riski olan gebelerin yönetiminde ve diyabete bağlı komplikasyonların azaltılmasında büyük yarar sağlayacaktır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bu çalışmamızda GDM ile ilişkili olabilecek ilk trimester belirteçlerini belirleyip, bu belirteçlerin gestasyonel diyabet öngörüsünde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabet bilinen en eski hastalıklardan biridir. Mısır, Hint, Çin gibi medeniyetlerin tarihinde diyabetten bahsedilmektedir. Milattan önce 1500 yılında Mısır Ebers papirüslerinde diyabetin tarifine rastlanmaktadır. Gestasyonel diyabet ise 1882 yılında Duncan ve Bennewitz tarafından gebelikte beraber ortaya çıkan, gebelik süresince devam eden ve gebeliğin sona ermesinden kısa bir süre sonra sona eren hastalık şeklinde tanımlanmış ancak gestasyonel diyabet tanımı ilk olarak 1913 yılında Jorgen Pedersen tarafından kullanılmıştır. 1921 yılında insülin tedavisinin keşfedilmesiyle beraber diyabetik kadınlarda gebelik takibinde dönüm noktası olmuştur. İnsülin tedavisi öncesinde artmış fetal mortalite ve anne ölümü nedeniyle gebelik önerilmemekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ve gelişmeler sonucunda diyabetik gebelerde ki perinatal mortalite oranları normal popülasyon oranlarına yaklaşmıştır. Pregestasyonel diyabetli gebelerde görülmeye devam eden majör konjenital anomaliler dışında, diyabetik gebelerde perinatal kayıp oranı oldukça düşmüştür. Annenin glukoz düzeylerinin regülasyonu, gebelik öncesi ve erken gebelik döneminde glisemik kontrolün sağlanması ile komplike diyabetik kadınlarda bile başarılı gebelikler normal hale gelmiştir.

Dünya üzerindeki prevalans %6 düzeyindeyken ülkemizde %4-10 arasında değişmektedir(1-4). GDM prevalansı tip 2 diyabet prevalansına paralel şekilde ırk ve etnik gruplara göre değişebilmektedir. Beyaz kadınlar ile karşılaştırıldığında İspanyol ırkından olanlarda, Afrikan Amerikalı kadınlarda, Amerika yerlilerinde, Asyalı kadınlarda arasında GDM prevalansı daha yüksektir(22). Prevalansın değişmesinde tarama testlerinde ki farklılıklar, popülasyonun gebelik yaşı, vücut kitle indeksi gibi karakteristik özellikleri, test metodu ve tanı kriterleri rol oynamaktadır. İleri anne yaşı ve vücut kitle indeksinin artmasıyla GDM görülme sıklığı da artmaktadır(5, 23). Sedanter yaşam şekli ve obezite prevalansının artması ile birlikte üreme çağındaki kadınlar arasında GDM sıklığı tüm dünyada artmaktadır.

2.1. Terminoloji , Tanımlar ve Sınıflama

Diyabet gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Pregestasyonel diyabet gebelik öncesi var olan, tanı almış diyabeti tanımlarken gestasyonel diyabet; gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte fark edilen çeşitli derecelerde ki karbonhidrat

intoleransı olarak tanımlanır. Kadınların çoğu gebelik öncesi diyabet açısından taranmadığı için, pregestasyonel diyabeti , gestasyonel diyabetten ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, 2009 yılında gebeliklerin %7'sinin, diyabetin herhangi bir tipiyle komplike olduğu , bu olguların da %86' sının GDM olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı alan birçok kadında gebelik öncesi tanı konulmamış tip 2 diyabet olma olasılığı varken GDM olan hastalar yaşamları boyunca Tip 2 diyabet gelişme riski taşırlar(8). GDM tanısı alan hastaların %10'unda 5-10 yıllık süre zarfında aşikar diyabet geliştiği gösterilmiştir(24). Diyabet gelişimi GDM tanısını erken gebelikte alan , obezite ve bozulmuş beta-hücre fonksiyonu ile birlikte olan kadınlarda artmıştır.

Diabetes mellitus, etyopatogenezi net olarak belli olan basit bir hastalık olmaktan ziyade, değişik patolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan ve etyolojisinde birçok faktör içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle günümüze kadar birçok farklı sınıflama sistemi kullanılmıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği, 2012 yılına kadar kullanılan White sınıflaması (tablo 1) yerine diyabetin gebelikten önce var olup olmadığına ya da ilk kez gebelikte tanı koyulup koyulmadığına odaklanarak, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından önerilen sınıflandırmanın kullanılmasını önermektedir(tablo 2).

Tablo 1. Diyabetle Komplike Gebeliklerde 1986-1994 Yılları Arasında Kullanılan Sınıflama

Sınıf	Başlangıç	Plazma Glukoz Düzeyi		Tedavi
		Açlık	2.saat tokluk	
A1	Gestasyonel	< 105 mg/dl	< 120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	> 105 mg/dl	> 120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Damar Hastalığı	Tedavi
B	20 yaşından sonra	< 10	Yok	İnsülin
C	10 --19	10 -- 19	Yok	İnsülin
D	10 yaşından önce	> 20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi bir	Herhangi bir	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi bir	Herhangi bir	Proliferatif Retinopati	İnsülin
H	Herhangi bir	Herhangi bir	Kalp	İnsülin

*Gebelik sırasında tanı koyulduğunda: 20.gebelik haftasından önce proteinüri \geq 500 mg/gün

*Williams Obstetrik 24. Baskıdan uyarlanmıştır.

Tablo 2. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012)

Gestasyonel Diyabet	Gebelikte tanı alan, aşikar olmayan ya da aşikar diyabetten net ayırt edilemeyen diyabet
Tip 1 Diyabet	Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımından kaynaklanan diyabet
	a. Vasküler komplikasyonsuz
	b. Vasküler komplikasyonlu
Tip 2 Diyabet	Artmış insülin direncine bağlı yetersiz insülin salınımından kaynaklanan diyabet
	a. Vasküler komplikasyonsuz
	b. Vasküler komplikasyonlu
Diyabetin diğer tipleri	Genetik kökenli, pankreatik hastalıkla ilişkili, ilaç ya da kimyasal kaynaklı

Tip 1 Diyabetes Mellitus: İnsülin bağımlı ya da juvenil başlangıçlı diyabet olarak tanımlanan bu durum, insülin eksikliğine neden olan pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyetiyle oluşur. Genellikle 30 yaş altı hastalarda ortaya çıkan Tip 1 diyabet her yaşta görülebilmekte ve nadiren ilk kez gebelikte tanı almaktadır. Hastaların yaklaşık %85-90'ında adacık hücre antikorları, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorlar ve bazı tirozin kinaz otoantikorları saptanmıştır. Monozigotik ikizlerde ortaya çıkma oranı %33'tür. Tip 1 diyabetik hastalarda ekzojen insüline tam bağımlılık nedeniyle ketoasidoz riski artmaktadır. Genel popülasyonda %0,1-0,4 arasında görülmektedir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus: β hücre disfonksiyonu ile beraber anormal insülin salınımı ve buna eşlik eden periferik insülin direnciyle karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini tip 2 diyabetik hastalar oluşturur. Hastaların çoğunluğu obezdir ve obezite sonucu gelişen periferik insülin direncinin β -hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin ihtiyacı olmaz. Tüm yaşlarda görülebilmekle beraber Tip 1 diyabetin aksine genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Aile öyküsü dikkat çekicidir. Anne ve baba hastalıktan etkilenmişse çocukta diyabet gelişme riski %60-75 düzeylerindedir. Bu hastalarda ketoasidoza sık rastlanılmaz ve daha çok non-ketotik hiperosmolar koma ile karşımıza çıkarlar.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gestasyonel kelimesi gebeliğin indüklediği diyabeti tanımlamaktadır. Gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte fark edilen çeşitli

derecedeki karbonhidrat intoleransı gestasyonel diyabet olarak tanımlanırken bu tanım hastanın insülin kullanıp kullanmamasından bağımsızdır. Gebelik plasental kaynaklı büyüme hormonu, kortikotropin releasing hormon, plasental laktojen, prolaktin ve progesteron gibi diabetojenik hormonların neden olduğu insülin direnci ile birliktedir. Gebeliklerin % 2-3' ünde diyabet görülürken, tanı alan gebeliklerin %90'ını gestasyonel diyabet alır(25). Diyabet gelişmesi; ırk, etnik köken ve obeziteden etkilenmektedir. GDM tanılı kadınların % 70'inden fazlasında gebelikten sonra ki 22-28 sene içerisinde diyabet gelişeceği ve Latin Amerikalı kadınların % 60'ında 5 yıl sonra tip 2 diyabet gelişeceği bildirilmiştir(26-28).

2.2. Risk Faktörleri

Risk faktörlerinden herhangi birine sahip gebelerde GDM gelişme riski artmakla beraber, birden fazla risk faktörü olan gebelerde bu riskin daha da artmış olduğu gösterilmiştir(29).

- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü; HbA1c \geq 5,7 persentil, bozulmuş açlık glukozu ya da önce ki gebelikte GDM öyküsü olması
- Tip 2 diyabetin yüksek görüldüğü Latin Amerikan, yerli Amerikan, Afrikan Amerikan, Güney ya da Doğu Asya ve pasifik adaları etnik gruplarından birine dahil olmak
- Özellikle birinci derece yakınlarında olmak üzere ailede diyabet öyküsü olması(30)
- Gebe kalmadan önce ki vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %110'undan fazla olması ya da vücut kitle indeksinin $> 30 \text{ kg/m}^2$ olması,
- Erken yetişkinlik döneminde ve gebelikler arasında belirgin kilo alımı ya da 18-24 haftalar arası aşırı kilo alımı(31, 32)
- İleri anne yaşı (>25 yaş)
- Önceki gebeliklerde sebebi açıklanamayan fetal kayıp ya da malforme bebek doğurmak
- İlk prenatal vizitte glukozüri saptanması
- Önceki gebeliklerde 4000 gr üzerinde ya da 2700 gr altında doğum yapmak

- HDL < 35 mg/dL, trigliserid > 250 mg/dL olması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukortikoid kullanımı, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar veya akantozis nigrigans gibi medikal kondisyonların gebeliğe eşlik etmesi
- Çoğul gebelik

GDM için düşük riskli kadınlar (< 25 yaş, beyaz ırk, normal VKİ, bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel diyabet öyküsü olmayanlar, birinci derede akrabalarında diyabet olmayanlar) genel obstetrik popülasyonun sadece %10' unu oluşturmaktadır(33). Bu da seçici taramadan ziyade genel tarama yapılmasının nedeni gibi gözükmetedir(34).

2.3. Gestasyonel Diyabetin Patofizyolojisi

2.3.1. Normal gebelikte karbonhidrat metabolizması

Gebelik dönemi plazma glikoz seviyelerinde artış ve geç gebelikte artan insülin cevabı nedeniyle diyabetojenik bir durumdur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için erken gebelik döneminde artan maternal yağ depoları ve azalan serbest yağ asidi konsantrasyonları nedeniyle anabolik faz baskın iken ilerleyen dönemlerde katabolik faz baskın olacaktır(35). Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji gebeliğin ikinci yarısında ve laktasyon döneminde fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılacaktır. İlk üç ayda maternal glikojen, yağ ve protein dokuda enerji depolanması artar ve bu depo gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetusun metabolik ihtiyaçları için kullanılır. Gebeliğin ilk üç ayında östradiol düzeylerindeki artışla beraber pankreas β hücrelerinde hiperplazi olur ve insülin salınımı artar. Plasentadan östrojen salınımının arttığı 9. haftadan itibaren, gebeliğin ilk üç ayında açlık plazma glukoz seviyelerinde 15 mg/dl kadar bir düşme görülür. Gebeliğin son üç ayında insülin direncinin iyice artması ve gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle oluşan mide boşalmasında gecikme sonucu tokluk plazma glukoz düzeyleri artar. Fetus glukozu kolaylaştırılmış difüzyon ve trofoblastlarda bulunan glikoz transporter-1 (GLUT-1) aracılığıyla aktif transport ile kullanır(36). Bunun sonucu normal gebelik esnasında açlık ve tokluk glukoz düzeyleri gebelik öncesi düzeylerinin altında olup HbA1c %20 oranında düşüş göstermektedir.

Gebelik öncesi dönem ile karşılaştırıldığında 10-17. gebelik haftalarında insülin ihtiyacında %12 azalma görülürken 17. gebelik haftasından doğuma kadar ise % 50 artış saptanmıştır. Gebelik süresince plazma glukoz düzeyleri ve açlık ile stimüle edilen insülin konsantrasyonu artış göstermekte ancak dokuların insülin duyarlılığı gebeliğin geç dönemlerinde yaklaşık %50 azalmaktadır. Ancak erken gebelik döneminde zayıf kadınlarda insülin duyarlılığı %10 azalırken, obez kadınlarda gebelik öncesi döneme göre insülin duyarlılığında %15 artış olduğu görülmüştür(37). Glukoz toleransının devam ettirilebilmesi için giderek artan bu insülin direncine karşı pankreasın beta hücreleri adaptasyon sağlayarak hiperplazi geliştirir ve insülin salgısı artar. Bu adaptif yanıt sonucu insülin duyarlılığındaki ciddi değişiklikler gebelikte kan glukoz düzeylerinin belli sınırlarda kalmasını sağlar. Gebelikteki bu ilerleyici insülin direnci sonucu maternal tokluk glukoz konsantrasyonu artmakta ve fetusa glukoz transferi sağlanmaktadır(38). Maternal insülin direnci hem artmış maternal adipoz dokunun hem de plasentadan üretilen human plasental laktojen, progesteron, östrojen, kortizol ve prolaktin gibi plasental ve maternal hormonlar ve TNF- α , leptin, resistin gibi insülin desensitize edici mediatörlerin etkisiyle oluşur. Diyabetojenik hormonların salınmasıyla beraber lipoliz sonucu plazmada serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyi yükselir. Trigliseridler ve yağ asitleri plasentadan geçemezken keton cisimleri fetusa geçerek enerji kaynağı oluşturur. Uzamış açlıkta önceden depolan yağ kitlesi anne için enerji kaynağı olurken; aminoasitler, glukoz, keton cisimleri ve laktik asit fetus için enerji kaynağı olur(39). Özellikle geceleri ve öğünler arasında fetusa devam eden aktarım sonucu geçici maternal hipoglisemi olur. İnsülin direncinin artması sonucu da annede postprandiyal hiperglisemi gelişir. Gebelik tipik olarak hiperinsülinemi, açlık hipoglisemisi ve tokluk hiperglisemisiyle karakterizedir(38). Maternal hiperglisemi fetusun pankreasını uyararak pankreas hücrelerinde hiperplazi gelişmesine ve hiperinsülinemiye neden olur. Bu durum diyabetik anne bebeklerinde doğum sonrası görülen hipoglisemiye yatkınlığa neden olmaktadır.

2.3.2. İnsülin direnci

İnsülin pankreasta ki langerhans adacıklarının β -hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda, anabolik bir hormondur. İnsülin direnci; belli bir konsantrasyondaki insüline normalin altında bir yanıt alınarak glukoz homeostazisinin bozulmasıdır. İnsülin direnci, insülinin üretiminden reseptörlerine bağlanması ve postreseptör etkileşimlere kadar herhangi bir seviyede oluşabilir(40). İnsülin direnci yağ dokuda, iskelet kasında

ve karaciğerde glikoz alımında azalma, ayrıca başta hepatik olmak üzere endojen glukoz üretiminin baskılanmasında azalma gibi glikoz metabolizma bozukluklarına ve insülinin lipolizi ve aminoasit döngüsünü baskılama yeteneğinde azalma ile sonuçlanmaktadır.

Gestasyonel diyabetin temelinde insülin direnci yer almaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren başlayan insülin duyarlılığında ki azalma gebelik ilerledikçe artarak %33-%78 seviyelerine gelir. Ancak gebelikte glukoz toleransı %90-95 normal kalırken, gebelerin %5-10'unda GDM gelişmektedir(41).

Gebelikte gelişen insülin direncine neden olan faktörler kesin olarak bilinmemektedir. Ancak maternal kan dolaşımında bulunan bir çok sitokin ve hormonun gestasyonel diyabet patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülinin etkileri hücre düzeyde iki ana yol ile olmaktadır. İlk yolak RAS-MAPKİNAZ kaskadı iken , ikincisi ise fosfatidilinositol 3-kinaz (PI 3-kinaz) yoludur. RAS-MAPKİNAZ yolu p53 gibi hücreleri proliferasyon ya da farklılaşmak için uyaran transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar. Bu yol insülinin mitojenik etkilerinden sorumlu iken glukoz alımı, glikojen sentezi gibi metabolik etkileri ise PI 3-kinaz yolu ile olmaktadır (42, 43). Tip 2 diyabette postreseptör düzeyinde oluşan insülin direncinin RAS-mapkinaz yolağını etkilememesi sonucu mitojenik ve proliferatif etki devam ederken PI 3-kinaz yolu ile gerçekleşen metabolik etkilerde ciddi bozulma olmaktadır.

İnsülin reseptörü heterotetramerik protein yapısındadır. Birbirlerine disülfid bağıyla bağlı iki ekstrasellüler α -subüniti ve iki transmembran β -subünitinden oluşur. İnsülinin reseptörüne bağlanması sonucu β subünitinin otofosforilasyonu olur ve tirozin kinaz aktive olur. Tirozin kinaz aktivasyonu ile IRS-1,2,3,4 ve hücre için sinyal üretiminden sorumlu birçok protein etkilenir. IRS proteinleri, moleküler target of rapamycin (mTOR), protein kinaz B ve p70 s6 kinaz insülinin metabolik ve antiapoptotik etkilerine aracılık eder. PI-3 kinaz fosfatidilinozitol trifosfat (PIP-3) oluşumundan sorumlu bir enzimdir. PIP-3 ise atipik protein kinaz C (aPKC) ve protein kinaz B (Akt) aktivasyonu ile glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT-4) hücre zarına translokasyonuna neden olur.

İnsülin direncinden postreseptör düzeyde meydana gelen iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. İnsülin reseptör (IR) / insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)insülin

sinyal kaskadında ilk kritik noktadır. Gebelikte insülinin reseptöre bağlanma kapasitesinin ve IRS-1 üretiminin azaldığı ayrıca GDM'li gebelerde IR ve IRS'nin tirozin fosforilasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir(41). İnflamatuvar sitokinler serin kinazları aktive ederek IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırıp insülin sinyal iletimini bozarak GLUT4'ün translokasyonunu azaltmakta ve insülin direnci gelişimine yol açmaktadır. Gebelik sırasında İR aktivitesindeki azalmadan da serin fosforilasyonu sorumlu tutulmaktadır ve serin fosforilasyonu GDM olan gebelerde daha belirgindir(41). İnsülin direncinden sorumlu ikinci mekanizma ise PI-3 kinazın alt üniteleri arasında ki dengesizlik ve p85 α 'nın aşırı üretimidir(42). İnsülin sinyal sistemindeki bu defektler glukoz transport aktivitesinde %25 azalma ile sonuçlanmaktadır.

Plasentadan salgılanan ve gebeliğin son 4 haftasına kadar artış gösteren human plasental laktojen (HPL) gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormondur. Lipolizi uyarıp, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırarak periferik insülin direncinde artışa neden olur. Pankreasın B hücrelerini uyararak insülin salınımının 2-3 kat artmasına sebep olur. Gebeliğin son trimesterında hormona duyarlı lipazlarda bir aktivite artışı olmaktadır. Son trimesterde HPL seviyelerinde ki yükselme ile beraber serbest yağ asitleri de artmaktadır. Doğumdan hemen sonra ise HPL ile lineer şekilde serbest yağ asitleri de azalmaktadır. Lipoliz ile HPL arasında ki ilişki, hormona duyarlı lipazlarda ki aktivite artışına HPL'nin neden olabileceğini göstermektedir.

Gebeliğin başında korpus luteumdan salgılanan progesteron düzeyi 4-13. haftalar arası sabit kalırken plasentadan salgılanmasıyla beraber doğuma kadar sürekli bir artış gösterir. Progesteron insülin duyarlılığında azalmaya neden olarak glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Gebeliğin 9. Haftasından itibaren doğuma kadar artan miktarlarda salgılanan östrojen ise kas dokusunda insülin duyarlılığını artırır. İlk üç ayda ve ikinci üç ayın başlarında yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle insülin duyarlılığı artarken ikinci üç ayın sonu ve üçüncü üç ayın başlarında kortizol, prolaktin, HPL ve leptinin de etkisiyle insülin duyarlılığı azalır(44).

Gebelik sırasında maternal kanda artan bir diğer hormon prolaktin de insülin duyarlılığında azalmaya neden olurken pankreas β hücre sayı ve kitlesinde artışa neden olarak insülin seviyelerini yükseltir(45). GDM tanısı alan gebelerde glukagon düzeyleri son dönemde hafif bir artış göstermektedir ancak glukagon düzeylerinde ki değişimin

diyabetik etkisi olmadığı düşünölmektedir. GH düzeylerinin gebeliğin başlangıcından itibaren normal değerlerin altında olması ve gebelik boyunca yükselmemesi nedeniyle glukoz metabolizması üzerinde çok fazla bir etkisi olmadığı görölmektedir. İkinci trimesterde insölin direncine neden olan hormonlardan birisi olan (human placental growth hormon) hPGH yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımında hipofizer büyüme hormonunun yerini neredeyse tamamen almaktadır.

Kortizol; yağ hücrelerinde insölin reseptör etkileşimini azaltıp, glukoz intoleransına yol açan insölin karşıtı bir hormondur. Gebelikte kortizölün gün içindeki ritmi önemli ölçüde değişmemekle beraber maternal kortizöl düzeyleri gebelik boyunca artmaktadır. Maternal kortizölün artışından, kortizölün yarılanma ömrünün uzaması ve atılımının azalması sorumlu tutulmaktadır.

Gebelikte ki insölin direnci HPL, hPGH, progesteron, östrojen, kortizöl ve prolaktin gibi maternal ve plasental hormonların artışına bağlanırken son dönemde ki çalışmalar adiponektin, leptin, TNF- α ve rezistin gibi mediatörlerin rolü üzerine odaklanmıştır. TNF- α ve IL-6'nın tip 2 diyabetli hastalarda insölin direncine neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır(46). Dolaşımında bulunan IL-6'nın %10-35'i yağ dokusundan salınmaktadır. IL-6 ile yağ doku artışı arasında ilişki gösterilmiştir(47, 48). Döllenme öncesi ve geç gebeliğe kadar TNF- α 'nın insölin duyarlılığındaki değişiklikler ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir(49). Diğer plasental hormonlarla birlikte yapılan çoklu değişken stepwise regresyon analizlerinde TNF- α 'nın gebelikte insölin duyarlılığında ki azalmanın yaklaşık yarısından sorumlu olduğu ve en güçlü bağımsız insölin duyarlılığı göstergesi olduğu gösterilmiştir(49). GDM tanısı alan hastalarda TNF- α 'nın arttığı ve bu artış hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres ve inflamatuvar değişiklikler ile açıklanmıştır(50). TNF- α 'nın artışı hücre içi reseptör otofosforilasyonunu ve IRS fosforilasyonunu engelleyerek postreseptör düzeyde insölin duyarlılığında azalamaya neden olduğu düşünölmektedir(51).

TNF- α gibi plasentadan salgılanan leptin düzeyleri gebelikte artmaktadır. Maternal kandaki leptin yüksekliği ikinci üç ayda artış göstermeye başlamakta ve plasentanın ayrılmasından 24 saat sonra gebeliğin ilk üç ayındaki seviyelere dönmektedir. Yapılan bir çalışmada umbilikal kord leptin düzeyleri ile doğum kilosu, boy ve baş çevresi arasındaki korelasyon gösterilmiştir(52).

Adipositler tarafından salgılanan bir protein olan adiponektin inşalarda ve hayvanlarda insüline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynar. Karaciğer tarafından glukoz üretimini azaltırken iskelet kasında glukoz kullanımını artırmaktadır. PPAR- α aracılığıyla karaciğer ve iskelet kasında yağ asiti oksidasyonunu uyarır(53). Gestasyonel diyabetli hastalarda adiponektin düzeyleri azalmaktadır. GDM'de ortaya çıkan insülin direncinde bu azalmanın da katkısı olacağı düşünülmektedir(54). Visfatin, rezistin, vaspin ve retinol-binding protein 4 gibi adipositokinlerin de GDM patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir(55).

2.3.3. Beta hücre disfonksiyonu

GDM tanısı alan hastaların büyük çoğunda, kronik insülin direnci zemininde, beta hücre disfonksiyonu olduğu görülmüştür (56). Gestasyonel diyabette B-hücre disfonksiyonun kesin nedeni bilinmemektedir. Olası mekanizmalar arasında otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salınımını bozan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu sayılabilir(57). Hastalığın genetik incelenmesinde; insülin salgılanmasında görevli sulfanüre geninde ve B-hücre glukoz duyarlılığını belirleyen adacık hücre reseptör geninde defektler olduğu görülmüştür(58).

Erken dönemde insülin duyarlılığında ki değişikliklere yanıt olarak insülin sekresyonunda artış olurken, GDM'li hastalarda normal gebelerle karşılaştırıldığında bu artışın %40-%69 oranında daha azdır. B-hücre fonksiyonlarının korunup diyabetin önlenmesi için insülin ihtiyacı azaltılmalıdır. Gestasyonel diyabet gelişen kadınlar uzun süre yüksek insülin ihtiyacını tolere edememektedir. Endoplasmik retikulumda ki oksidatif stres ve anormal protein katlantıları nedeniyle B-hücreler apoptozise uğramaktadır. GDM'li hasta grubunun çoğunun obez olması tip 2 diyabet ve obezite arasındaki ilişkinin GDM patogeneğinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obezitede görülen inflamasyon ve adiponektin düzeylerindeki azalma ile β hücre fonksiyon kaybı ilişkili bulunmuştur(55).

2.4. Gestasyonel Diyabette Tarama ve Tanı

Gestasyonel diyabet taramasında ki amaç, tanı almış gebelerde, uygun tedaviyle makrozomi, omuz distozisi, fetal ve maternal morbidite ve preeklamsi gibi komplikasyonların sıklığını azaltmaktır.

Bir tarama testi ucuz olmalı, kolay uygulanabilir, güvenli ve tekrarlanabilir olmalıdır. Gestasyonel diyabet taramasında ve tanısında kullanılan testlerin bir çoğu glukoz içeren sıvı alımını takiben yapılan plazma glukoz seviyesi ölçümlerine dayanmaktadır. Bu testlerde alınan glikoz nedeniyle anne ve bebekte önemli bir yan etki gösterilmemiştir. Bununla beraber bir çok kadın için hiperosmolar içecekleri içmek oldukça zordur. Gebelikte artan bulantı ve kusmanın da etkisiyle gebelerin yaklaşık %10'u oral glikoz tolerans testini tamamlayamamaktadır(12). Tarama testlerinde görülen yanlış pozitif sonuçlar ise annede anksiyete, gebeliğe normalden daha fazla müdahale edilmesine neden olabilmektedir.

Geçmişte GDM taraması hastanın tıbbi özgeçmişi, önceki gebelik sonuçları ve ailede tip 2 DM öyküsüne odaklanarak yapılmaktaydı. 1957'de GDM tanımlanmış ve bu süreçte Amerika Birleşik Devletleri'nde 3 saatlik OGTT kullanılmaya başlanmıştır. 1964'de O'Sullivan ve Mahan gebe kadınlarda 3 saatlik 100 gr OGTT'nin yapılabileceğini dair çalışmalar yapmışlardır. Yaptıkları çalışmalarda iki ve daha fazla anormal glikoz değeri olan sonuçların tek anormal glikoz değeri olandan daha güvenilir olduğu kanısına varmıştır. "O'Sullivan" kriterleri 1970'lere kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. İlk kez 1973 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından 50 gr- 1 saatlik oral glikoz yükleme testi (GCT-Glukoz Challenge Test) önerilmiştir(59). Test kullanılmaya başladığından beri yaygın olarak kabul görmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ki hekimlerin %95 tarafından gebelerde evrensel tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Üreme çağındaki kadınlarda obezite prevalansında ki artış ve rutin glikoz tarama testlerinin yapılmamış olması nedeniyle henüz tanı almamış önemli sayıda diyabet hastası vardır. Birleşik devletlerde 18-44 yaş arası kadınların %30'u diyabet tanısı almış ya da bozulmuş glikoz toleransına sahiptir(60). Gebeliğin erken döneminde hiperglisemik olan kadınların konjenital anomalili bebek doğurma oranları artmıştır. Eğer bu gebeler erken dönemde saptanabilirse pregestasyonel diyabeti olan kadınlara uygulanan rutin tedavilerden fayda görebilirler.

Gestasyonel diyabeti belirlemek için aile üyelerinin ve bireyin diyabet öyküsü, önce ki kötü perinatal sonuçlar, glikozüri ve obezite gibi hasta öyküsü dikkate alındığında GDM olgularının yarısı atlanmaktadır(61). Bazı faktörler, kadınları GDM açısından düşük riskli gruba koysa bile, bu grup kadınları glukoz tolerans testi ile

taramak maliyet-etkin olmayabilir. Birleşik devletlerde ki kadınların % 90'ında en az bir risk faktörü vardır(34). Ayrıca gestasyonel diyabet tanısı alan kadınların % 20'sinde ise herhangi bir risk faktörü gösterilmemiştir(62). Risk faktörüne sahip grupların taranması ve risk faktörü olmayan grupların taranmaması belirli bir karışıklığa yol açacaktır. 29 çalışmayı içeren bir meta analizde gestasyonel diyabet için yüksek risk faktörleri değerlendirilmiş ve bu risk faktörlerinin anormal glukoz tolerans testine sahip kadınları öngörmede zayıf kaldığı görülmüştür(63). U.S. Preventive Services Task Force, tüm gebe kadınların 24. gestasyonel haftada ya da bu haftadan sonra GDM açısından taranmasını önermektedir(64).

American Diabetes Association (ADA) 24-28. gestasyonel haftalar arasında tüm gebe kadınların GDM açısından, kan glikoz seviyeleri kullanılarak laboratuvar bazlı bir test ile taranmasını önermektedir(65). Gebeliğin erken döneminde tarama ya da tanı testlerinin yararı kanıtlanmamış olsa da, tanı konmamış tip 2 diyabeti tanımak için, GDM öyküsü olan, diyabet açısından ek risk faktörleri olan, kilo fazlası olan kadınlarda diyabet taramasının erken gebelikte, tercihen doğum öncesi başvuruda yapılması önerilmektedir (Tablo 3).

Gebelikten önce bilinen diyabeti olmayan ancak polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik belirtilerle birlikte başvuran ve rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi > 200 mg/dl ya da açlık plazma glukoz düzeyi > 125 mg/dl olması durumunda ADA aşikar diyabet olarak kabul etmektedir. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) ise açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl, HbA1C \geq %6,5 ve rastgele bakılan plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olduğunda aşikar diyabet kabul etmektedir. Bu değerler ile gebelik sırasında GDM tanısı konulursa gebelik sonrası doğrulama yapılmalıdır. Özellikle önceki gebeliğinde GDM öyküsü olan kadınların % 48'inde tekrar GDM görülme olasılığı vardır ve bu nüks tanı almamış tip 2 diyabeti gösterebilir(66). Erken gebelikte yapılan test sonucunda GDM tespit edilmemesi durumunda, gebeliğin erken döneminde ki tarama testleri negatif olan ve daha sonra GDM gelişen kadınların oranı yüksek olduğu için gebeliğin 24-28. haftalarında testin tekrar edilmesi önerilmektedir(29, 67). Erken gebelikte 50 gr tarama testi sonu pozitif olup tanı testleri negatif olan gebelerde gebeliğin 24-28. haftalarında doğrudan tanı testi yapılması yaygın olarak kabul gören yaklaşımdır. Tüm bu verilere rağmen GDM'nin ya da tip 2 diyabetin erken tanısı için en iyi tarama testinin hangisi

olduğu konusu açık değildir. Ancak ACOG gestasyonel diyabet taraması için iki basamaklı yaklaşımı desteklemektedir. Doğum hekimlerinin ve doğum öncesi bakım hizmeti verenlerin çoğu iki aşamalı tarama protokolünü kullanmaktadır.

Tablo 3. Erken Dönemde Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Faktörleri(68).

Obez ve fazla kilolu olan (BMI >25, Asyalı Amerikalılar için BMI>23) ve aşağıdaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasına sahip bütün kadınlara tarama testi planlanmalıdır.
➤ 1.derece akrabalarında DM öyküsü,
➤ Yüksek riskli ırk ve etnisite (Afro-american, Latin Amerika yerlisi, Asya kökenli ve Pasifik Adalarında yaşayan Amerikalılar)
➤ 4000 gr ya da üstünde bebek doğum öyküsü,
➤ Önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet öyküsü,
➤ Hipertansiyon (140/90 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alan)
➤ HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L), Trigliserid > 250 mg/dl (2,83 mmol/L)
➤ PCOS tanısı olan olgular,
➤ HbA1c ≥ %5.7 , bozulmuş glikoz toleransı, önceki testinde bozulmuş açlık glikozu varlığı,
➤ İnsülin rezistansını gösteren diğer klinik durumlar (Akantozis nigrikans, pregestasyonel vücut kütle indeksi >40 kg/m2 gibi)
➤ Kardiyovasküler hastalık öyküsü,

Erken gebelikte 50 gr tarama testi sonu pozitif olup tanı testleri negatif olan gebelerde gebeliğin 24-28. haftalarında doğrudan tanı testi yapılması yaygın olarak kabul gören yaklaşımdır. Tüm bu verilere rağmen GDM'nin ya da tip 2 diyabetin erken tanısı için en iyi tarama testinin hangisi olduğu konusu açık değildir. Ancak ACOG gestasyonel diyabet taraması için iki basamaklı yaklaşımı desteklemektedir. Doğum hekimlerinin ve doğum öncesi bakım hizmeti verenlerin çoğu iki aşamalı tarama protokolünü kullanmaktadır.

İki basamaklı yaklaşımda; ilk taramada, gebeliğin 24-28. haftalarında gün içerisinde herhangi bir saatte, açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gr oral glukoz solüsyonu alınır. Bir saat sonra venöz plazma glukoz seviyeleri ölçülür. Plazma glukoz seviyeleri eşik değer altındaysa tanı testine gerek kalmamaktadır. Ancak 1 saatlik glukoz tarama testi için kabul edilen eşik değerler, duyarlılık ve özgüllük oranlarına göre 130 mg/dl ile 140mg/dl arasında değişmektedir. Hangi eşik değer gebelik sonuçlarını iyileştirme açısından daha üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar yeterli değildir. Düşük eşik değer kullanılması (130 mg / dl) testin duyarlılığını artırmakla beraber yanlış pozitif sonuçların artmasına ve daha fazla hastaya tanı testi yapılmasına neden olur. Eşik değer olarak 140 mg / dl kullanıldığı zaman duyarlılıkta bir miktar düşme olacak ancak testin özgüllüğü artacaktır. GDM tarama ve tanı sürecinde, maternal stres ve memnuniyetsizlikte artışla ilişkili olduğu gösterilen 3 saatlik OGTT'nin gereksiz uygulaması azaltılabilecektir. Hangi eşik değer diğerine üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt olmadığı için, doğum hekimleri toplumun GDM prevalansı gibi faktörleri göz önünde bulundurarak belirtilen eşik değerlerden birini kullanabilirler.

50 gr oral glikoz yüklemesini takiben 1. saatte bakılan glukoz seviyeleri yüksek olan gebelerin tanı testlerinin de pozitif olma ihtimali yüksektir. Testin pozitif öngörü değeri testin yapıldığı toplumdaki gestasyonel diyabet prevalansına ve kullanılan eşik değerlere göre değişmektedir. Carpenter ve Coustan, 50 gr glukoz yüklemesini takiben 1. saatte bakılan plazma glukoz düzeyi > 182 mg/dl (10,1 mmol/L) olduğu zaman %95 olasılıkla gestasyonel diyabeti gösterdiğini belirtmişlerdir(69). Bazı araştırmalarda ise plazma glukoz düzeyi \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olduğu zaman testin pozitif prediktif değerinin %47 ile %80 arasında değiştiği gözükülmektedir(70, 71). 50 gr GCT sonucu \geq 200 mg / dl olduğunda eğer tanı testi yapılmazsa gestasyonel diyabet tanısı kesin değildir. 100 gram glikoz yükü, gestasyonel diabetes mellitus veya tanı almamış tip 2 diyabetli kadınlarda diyabetik ketoasidoza yol açmayacağından tanı testi güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Gestasyonel diyabet tanısı oral glukoz tolerans testi sonuçlarına dayanılarak yapılmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısında kullanılan testler, gebe olmayanlarda da kullanılan sonuçları kesin olmayan ve tekrarlanabilirliği düşük testlerdir. 64 gebeyi içeren bir çalışmada 50 gram GCT sonucu \geq 135 mg/dl olan kadınlarda 1-2 hafta arayla

yapılan 3 saatlik tanı testleri arası %78 uyum olduğu görülmüştür(72). Bununla beraber hem gebelerde hem de gebe olmayanlarda yaygın olarak kullanılan pratik testlerdir.

Tanı testi olarak iki aşamalı yaklaşımda yaygın olarak 3 saatlik- 100 gram OGTT kullanılırken , tek aşamalı yaklaşımda ise 2 saatlik - 75 gram OGTT kullanılmaktadır. Ancak Canadian Diabetes Association (CDA) 140 mg/dl'yi (7,8 mmol/l) eşik değer olarak kabul eden 50 gr GCT' yi takiben ikinci basamak olarak 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir(73).

Bazı klinisyenler OGTT yapılmadan önce açlık plazma glikozu bakılmasını önermektedir. Eğer 75 gram 2 saatlik OGTT planlanıyorsa ve açlık plazma glukoz seviyesi ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/L) ise gestasyonel diyabet tanısı koymakta ve 75 gr OGTT yapılması iptal edilmektedir. 100 gr 3 saatlik OGTT planlanıyorsa, sadece açlık plazma glukozunun gestasyonel diyabet tanısını destekleyen yeterli veri yoktur. Ancak bakılan açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ise bu değer genel popülasyonda tanısal olduğu için, tanı testleri iptal edilebilir. Bu yaklaşımda hastanın açlık plazma glikozunun ölçümü için kan alınıp sonuçlarına göre aynı gün ya da başka bir gün tanı testlerine devam edilmesi gerekebileceği için hasta açısından uygulanabilirliği zordur.

Tarama testi pozitif olan hastalarda, yaygın olarak kullanılan tanı 100 gr 3 saat oral glukoz tolerans testinde 2 ya da daha fazla değer eşik değerlerin üzerinde olmasıyla gestasyonel diyabet tanısı konulmaktadır. OGTT yapılırken dikkat edilecek hususlar tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. OGTT yapılırken dikkat edilecek hususlar

8-14 saat açlığın ardından yapılmalı
Testten önce ki 3 gün boyunca yeterli karbonhidrat (>150 gr/gün) alınmalı, alınan karbonhidrat miktarında ve fiziksel aktivitede kısıtlama yapılmamalı
Test sırasında hasta oturur pozisyonda olmalı
Test öncesinde ya da test sırasında sigara içilmemeli
Test süresince su dışında gıda tüketilmemeli

100 gr- 3 saatlik OGTT’de günümüzde en yaygın olarak kullanılan eşik değerler Carpenter ve Coustan tarafından ve National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından önerilmiştir (Tablo 5). ACOG bu eşik değerlerden 2 ya da daha fazlasının aşılmasıyla gestasyonel diyabet tanısı konulmasını önermektedir. Her ikisi de O’sullivan ve Mahan tarafından önerilen değerlerin modifikasyonlarıdır. Somogyi-Nelson metoduyla venöz kanda hesaplanan glukoz değerleri günümüzde kullanılan plazma glukoz eşik değerlerine göre güncellendiği için Carpenter ve Coustan’ın eşik değerleri daha düşüktür. Carpenter ve Coustan tarafından önerilen eşik değerler kullanıldığında GDM tanısının oranları artacaktır. ACOG net karşılaştırmalı çalışmaların yokluğunda birinin diğerinden üstün tutulmasını önermemektedir. İki grubun karşılaştırıldığı 26000 kadını içeren kesitsel bir çalışmada, Carpenter ve Coustan’ın eşik değerleri kullanıldığında GDM tanısında %50’lik bir artış olduğu görülmüştür(74). Ancak yapılan bir başka klinik çalışmada Carpenter ve Coustan kriterleri kullanılarak tanı konulan gebelerin, bu eşik değerlerin altında ki glukoz seviyelerine sahip gebelerden daha yüksek oranda perinatal komplikasyon ile karşılaştığı görülmüştür(75). 100 gr- 3 saatlik OGTT’de tek yüksek değere sahip gebeler, gestasyonel diyabeti olmayan gebelere göre kötü perinatal sonuçlar açısından önemli ölçüde artmış riske sahiptirler(75). Ancak bu gebelere uygulanacak tedavinin kötü perinatal sonuçları azaltıp azalmayacağına dair yeterli çalışma yoktur.

Tablo 5. GDM tanısı için 100 gr- 3 saatlik OGTT eşik değerler.

	Açlık	1.Saat	2. Saat	3. Saat
Carpenter- Coustan <i>Plazma ya da serum glukoz seviyesi</i>	95 mg/dl 5,3 mmol/L	180 mg/dl 10 mmol/L	155 mg/dl 8,6 mmol/L	140 mg/dl 7,8 mmol/L
National Diabetes Data Group <i>Plazma glukoz seviyesi</i>	105 mg/dl 5,8 mmol/L	190 mg/dl 10,6 mmol/L	165 mg/dl 9,2 mmol/L	145 mg/dl 8,0 mmol/L

Tek basamaklı yaklaşımda 75 gr- 2 saatlik OGTT sonuçlarında tek değerin eşik değerin üstünde olmasıyla gestasyonel diyabet tanısı konulmaktadır. Tablo 6’te farklı gruplar için eşik değerler gösterilmiştir. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) gebelik haftasına bakılmaksızın, açlığı takiben, 75 gr- 2 saatlik OGTT uygulanmasını ve herhangi bir ya da daha fazla eşik değerin üstünde değer saptanması halinde GDM tanısının konulmasını önermiştir. 75 gr- 2 saatlik OGTT, 100 gr-3 saatlik OGTT’ye göre daha kolay, daha iyi tolere edilebilen ve kötü gebelik sonuçlarını tanımlamada daha duyarlıdır(76). ADA 2011 yılında, belirtilen bu eşik değerlerin GDM prevalansını önemli ölçüde arttıracaklarını kabul etse de, onaylamıştır ancak 2017’den itibaren 2 basamaklı tarama yaklaşımına karşı, IADPSG’nin önerdiği yaklaşımı destekleyen net bir kanıtın olmadığını kabul etmektedir(68).

IADPSG 75 gr-2 saatlik OGTT’nin eşik değerlerini; 9 ülkede 24-32 hafta arası 23000 gebede yapılan 75 gr – 2 saatlik HAPO çalışmasına dayandırmaktadır. Seçilen bu eşik değerler vücut yağında , yenidoğan kilosunda ve kord serum C-peptid düzeylerinde 90 persentilin üzerinde artış için beklenen 1.75 katı bir risk oranı ile ilişkilendirmiştir. HAPO çalışmasında bir ya da daha fazla plazma glukoz düzeyi eşik değerin üzerinde olan gebeler ile gestasyonel diyabeti olmayan gebeler karşılaştırıldığında , LGA ve preeklamsi sıklığının iki kat, erken doğum riskinin %45 oranında arttığı görülmüştür. IADPSG tarafından tanımlanan eşik değerler, uzun dönemde diyabet ve metabolik sendrom gelişmesinde 3 kat artış öngörmektedir(77).

Tablo 6. GDM tanısı için 75 gr-2 saatlik OGTT Tanı kriterleri

	Açlık	1. saat	2. saat
IADPSG (tek değer)	92 mg/dl (5,1 mmol/l)	180 mg/dl (10,0 mmol/l)	153 mg/dl (8,5 mmol/l)
ADA (en az 2 değer)	95 mg/dl (5,3 mmol/l)	180 mg/dl (10,0 mmol/l)	155 mg/dl (8,6 mmol/l)
CDA (en az 2 değer)	95 mg/dl (5,3 mmol/l)	191 mg/dl (10,6 mmol/l)	160 mg/dl (8,9 mmol/l)

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development ,2013 yılında yayınladığı bildiride GDM tanısı için 1 basamaklı 75 gr 2-

saatlik OGTT'nin kullanılmasının, maternal yada yenidoğan sonuçlarında klinik olarak önemli iyileşmeye yol açacağına dair kanıtların yetersiz olduğunu belirterek iki basamaklı taramanın kullanılmasını önermektedir. ACOG'ta iki basamaklı taramayı desteklemektedir(29). Ancak optimal olduğu gösterilen spesifik bir tarama testi belirtilmemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü gestasyonel diyabet tanısı için, gebe olmayanlar da kullanılan 75 gr- 2 saatlik OGTT eşik değerlerinin kullanılmasını önermektedir. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) ve 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olduğunda diyabet tanısı konulmaktadır.

OGTT ve GCT için kullanılan hiperosmolar glukoz solüsyonu, düşük bir hasta grubunda da olsa gastrik irritasyona neden olarak bulantı ve kusmaya yol açabilir. Gebelikte artan bulantı ve kusmanın da etkisiyle gebelerin yaklaşık %10'u oral glukoz tolerans testini tamamlayamamaktadır(12). OGTT'yi tolere edemeyen hastalarda,

- Periyodik açlık plazma glukozu ölçümü ya da postprandiyal bir ya da iki saat sonra plazma glukozu ölçümü yapılabilir
- Hasta başka bir gün testin tekrarlanması için tekrar çağırılabilir
- Hiperosmolar glukoz solüsyonu yerine şekerleme, karbonhidrat miktarı belirlenmiş bir yemek ya da meşrubatlar kullanılmıştır(78-80). Kullanılan yiyecek ya da içecekler daha iyi tolere edilebilir ancak testin duyarlılığını değiştirebilir ve yeterli çalışmalar mevcut değildir. Henüz ACOG ve ADA tarafından onaylanmamıştır.
- İntravenöz glukoz testi alternatif olarak kullanılmıştır. Ancak testin eşik değerleri için , OGTT eşik değerleriyle yeterli karşılaştırmalı çalışma yoktur. Ayrıca gebelik sonuçları açısından da yeterli çalışmalar henüz yapılmamıştır.

2.5. Gestasyonel Diyabetle İlişkili Komplikasyonlar

Diyabette anne ve fetus doğrudan diyabetle ilişkilendirilen ciddi komplikasyonlara maruz kalır. Pregestasyonel ya da gestasyonel diyabet tanısı almış gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalite oranı sağlıklı gebeliklerle kıyaslandığında daha yüksektir(81). Aşikar diyabette komplikasyonların kontrolü bir dereceye kadar glisemik kontrolün sağlanmasına ancak daha da önemlisi altta yatan kardiyovasküler veya böbrek

hastalığının derecesine bağlıdır. Gestasyonel diyabette ise gelişebilecek komplikasyonlarda esas etken annedeki plazma glukoz seviyesidir. Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla gelişebilecek komplikasyonlar azaltılabilir.2008 HAPO çalışması verilerine göre gestasyonel diyabette görülen komplikasyonlar plazma glukoz seviyeleri ve HbA1c değerleriyle orantılı bir şekilde artmaktadır.

2.5.1. Maternal komplikasyonlar

Diyabet ve gebelik birbirlerini anlamlı şekilde etkilerken diyabetik retinopati dışında , diyabetin uzun dönem seyri gebelikten etkilenmemektedir. Tip 1 diyabetli gebelerde maternal mortalite oranları düşük olmasına rağmen koroner arter hastalığı eşlik ettiği zaman mortalite oranları ciddi bir şekilde artmaktadır(82).

Diyabetik Nöropati: Gebelikte periferik simetrik sensorimotor nöropati nadir olarak görülür. Bulantı, kusma, beslenme sorunları ve glukoz kontrolünde güçlükler neden olan diyabetik gastropati gebelikte hiperemesis gravidaruma ve kötü perinatal sonuçlara neden olabilmektedir.

Diyabetik Retinopati: Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan retinopati, 60 yaş altı görme bozukluklarının en önemli nedenidir. Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1, proliferatif olmayan ya da benign retinopati olarak tanımlanırken mikroanevrizmalar ve eksudasyon tipiktir. Retinopatinin ilerlemesiyle damar tıkanıklıkları artar. Atılmış pamuk manzarası olarak görülen retinal iskemi ve enfarktüslerin ile beraber yeni damarlanmaların oluşumu tip 2 retinopati olarak tanımlanır. Bu hastalarda kanamayla görme bulanıklaşır. Gebelik retinopatiyi olumsuz etkileyen bir durumdur.

Diyabetik Nefropati: Klinik olarak saptanabilir nefropati mikroalbüminüri (30-300 mg /24 saat) ile başlar, nefropati (proteinüri > 300 mg/24 saat) ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur. Preeklampsi ve mikroproteinüri arasında bir ilişki bulunamamıştır ancak pregestasyonel diyabet varlığında preeklampsi ve preterm doğum riski anlamlı bir şekilde artar. Pregestasyonel diyabetin kronik hipertansiyonla birlikteliğinde preeklampsi gelişme riski %60'a çıkmaktadır. Nefropati pregestasyonel diyabeti olan gebelerde gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyon iken , genel olarak gebelik nefropatiyi artırmaz.

Preeklampsi: Preeklampsi insidansı gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda belirgin bir şekilde artmıştır. Pregestasyonel diyabeti olan kadınlar preeklampsi riski 3-4 kat artarken, kronik hipertansiyonun eşlik etmesi durumunda preeklampsi riski 12 kat artmaktadır(83). Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyleriyle preeklampsi gelişimi arasında görülen korelasyon preeklampsinin glukoz kontrolü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(84). Gebeliğin indüklediği ya da şiddeti gebelikle artan hipertansiyon diyabetik gebelerde erken doğumun en sık nedenidir.

Diyabetik Ketoasidoz: Esas olarak tip 1 diyabetin komplikasyonu olarak görülmesine rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda tip 2 diyabette ve gestasyonel diyabette ketoasidoz görülme sıklığı artmaktadır(85). İlk trimesterde görülen hiperemesis gravidarum ayrıca enfeksiyonlar, kortikosteroid kullanımı ve tokoliz için β -sempatomimetiklerin kullanımı ketoasidoza neden olabilmektedir. Gebelerde ketoasidoz gelişimine neden olan glukoz seviyeleri gebe olmayanlarla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Fetal kayıp insidansı %20'lere kadar çıkarken maternal mortalite oranları da artmaktadır.

Enfeksiyonlar: Diyabetik gebelerde neredeyse tüm enfeksiyon tipleri artmıştır. Gebelik süresince normalde gebelerde %25 oranında en az bir enfeksiyon gelişirken tip 1 diyabeti olan gebelerde bu oran % 80 civarında gözükmektedir. Kandida vulvovajiniti, üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve puerperal pelvik sepsis diyabetik gebelerde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Ayrıca pregestasyonel diyabeti olan gebelerin sezaryen sonrası yara yeri enfeksiyonu oranları da diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında 2-3 kat fazladır. Diyabetik kadınlarda asemptomatik bakteriüri görülme riski iki kat fazladır. Diyabetik olmayan gebeliklerde de görülebilen glukozürinin diyabetli kadınlarda daha da artması ve artan idrar retansiyonu, bakteri kolonizasyonunu hızlandıracağından asemptomatikte olsa diyabetli kadınlar tedavi edilmelidir.

2.5.2. Fetal komplikasyonlar

Erken Gebelik Kayıpları: Yapılan çalışmalarda erken gebelik kayıplarının kötü glisemik kontrolle arttığı gösterilmiş ve prekonsepsiyonel iyi glisemik kontrolün abortus riskini normal popülasyonda görülen oranlara indirdiği görülmüştür. Gebelik başında persiste açlık plazma glukoz düzeyleri > 120 mg/dl olan(86) ya da HbA1c düzeyleri $> \%12$ olan diyabetik gebelerde abortus riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada

HbA1c düzeyleri $>7\%$ olan gebelerde spontan abortuslarda üç katlık bir artış gösterilmiştir.

Malformasyonlar: Tip 1 diyabetik gebelerde majör malformasyonların insidansı yaklaşık iki kat artmışken en sık görülen majör malformasyon olan kardiyovasküler anomali riski yaklaşık dört kat artmıştır. Maternal diyabet ile ilişkili kaudal regresyon sekansı nadir görülen bir anomalidir. Malformasyonların sıklığı kötü glisemik kontrolle artar ancak diyabet ve kromozomal anomali riski ilişkilendirilememiştir.

Erken Doğum : Yapılan birçok çalışmada aşikar diyabetin erken doğum için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 2012 yılında 1307 tip 1 diyabetik gebeyi inceleyen bir çalışma sonucuna göre diyabetik gebelerde erken doğum oranı diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında 3,8 kat fazla bulunmuştur.(87) Erken doğum tehdidinde tokoliz amaçlı kullanılan β - mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olabilecekleri için diyabetik gebelerde tokoliz amacıyla kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat kullanılabilir. Erken doğum tehdidinde fetal akciğer maturasyonu için kortikosteroid kullanılması gerektiği durumlarda, kortikosteroidlerin hiperglisemiye neden olabileceği akılda tutulmalı ve kan şekeri takibi daha sık yapılmalıdır.

Makrozomi : Diyabetik gebelerde fetal makrozomi belirgin şekilde artmıştır. Gestasyonel diyabeti olmayanlarda insidans $\%10$ iken, diyabetiklerde insidans $\%16-29$ arasındadır. Makrozomi kötü glisemik kontrolle ilişkilidir. Özellikle ortalama maternal glukoz düzeyleri >130 mg/dl olduğunda insidans belirgin şekilde artar. Maternal yüksek glukoz düzeyleri gebeliğin ikinci yarısından itibaren fetusta insülin düzeylerinin artmasına neden olur. Fetal hiperinsülinemi ise beyin dışında birçok organda büyümeye ve makrozomiye neden olur. Fetusta özellikle insüline duyarlı olan karaciğer, kalp, kas dokusu, yağ dokusu, adrenal glandlar, pankreas gibi dokularda hipertrofi ve hiperplazi olurken beyin böbrekler ve femur boyunda değişim görülmemektedir. Diyabetik annelerin bebekleri diğer gebelik haftasına göre iri bebekler ile karşılaştırıldığında, baş/omuz oranı düşük, omuzlarda ve gövdede yağ birikimi fazladır. Diyabetik anne bebeklerini diğer makrozomik bebeklerden ayıran bu antropometrik durum omuz distozisi, brakial pleksus yaralanmaları, klavikula kırığı ve operatif doğum riskini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabet tanısı alan ancak glisemik kontrolün sağlandığı, fetal doğum ağırlığı normal sınırlarda olan gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırılmış ve sezaryen oranları $\%30$ 'a karşın $\%20$ bulunmuştur(88). Bu

çalışmanın sonucuna göre diyabetik annelerin fetuslarında ki bu antropometik durumun düşük doğum ağırlıklarında bile perinatal komplikasyon oranını artırabileceği gözükmektedir.

Ayrıca makrozomili bebek öyküsü, obezite, gebelikte alınan kilo, multiparite, miad aşımı, 100 gr OGTT normal olsa bile 50 gr GCT'nin pozitif olması ya da 100 gr 3 saat OGTT'de tek değer pozitifliği makrozomi için diyabet dışındaki risk faktörleridir.

Konjenital malformasyonlar ve ileri derece vasküler komplikasyonlar uteroplasental kan akımı bozarak fetal gelişme geriliği de yapabilmektedir.

Polihidroamniyos: Amniyotik sıvı miktarının 2000 ml üzerinde olması ya da amniyotik sıvı indeksinin 24 santimetreden fazla olarak tanımlanan polihidroamniyos diyabetik gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur. Yapılan bir çalışmada diyabetik gebelerde amniyotik sıvı miktarının %18 arttığı gösterilmiştir(89). Sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında diyabetik gebelerde hidroamniyos insidansının 30 kat arttığı gösterilmiştir. Etyolojisi kesin olarak bilinmese de; fetal hipergliseminin neden olduğunu fetal poliüri suçlandığı gibi, fetal glukozüri sonucu amniyotik sıvıda artmış glukoz konsantrasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Hidroamniyosun da makrozomi gibi kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin son 3 ayında artmış HbA1c düzeyleri ile hidroamniyos arasındaki ilişki gösterilmiştir(89).

Fetal Ölüm: Sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında fetal ölüm riski aşikar diyabeti olan gebelerde 3-4 kat artmıştır. Aşikar diyabeti ve hipertansiyonu olan gebelerde ise bu risk 8 kat artmaktadır(83). Fetal ölümlerin nedeni açıklanamamış ancak kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu görülmüştür. İlerlemiş diyabetin neden olduğu damar komplikasyonları sonucu uteroplasental yetmezlik suçlandığı gibi, yapılan çalışmalarda maternal laktik asit düzeylerinin yüksek olduğu, fetal korddan alınan venöz kan pH'sının düşük olduğu ve tüm bunlara bağlı oksijen ve fetal metabolitlerin taşınmasında ki değişikliklerin de fetal ölüme neden olabileceği ileri sürülmüştür. Fetal ölüm görülen bebekler gebelik haftasına göre büyüktürler. Fetal ölümler genellikle 35. gebelik haftasından sonra ve doğum eyleminden önce görülür.

2.5.3. Yenidoğan komplikasyonları

Hipoglisemi: Plazma glukoz düzeyinin <45 mg/ dl olması olarak tanımlanan fetal hipoglisemi diyabetik gebelerin bebeklerin %25-40 oranında görülmektedir. Gebelikteki

kötü glisemik kontrol fetal pankreasın β -adacık hücrelerinde hiperplaziye neden olur. Bunun sonucu fetusta hiperinsülinemi gelişir. Doğumla beraber maternal glukoz akışı kesilince, gelişen hiperinsülinemi nedeniyle fetusta hipoglisemi ortaya çıkar. Hipoglisemi konvulsiyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için bu bebeklerin erken tanı ve tedavisi olumsuz sekeli en aza indirecektir.

Hipokalsemi: Diyabetik anne bebeklerinde görülen metabolik komplikasyonlardan biri olan hipokalsemi term yenidoğanlarda toplam serum kalsiyum düzeyinin < 8 mg/ dl olması olarak tanımlanır. Sıkı maternal glisemik kontrolle fetal hipokalsemi riskinin azaldığı gösterilmiştir(90).

Hiperbilirubinemi: Diyabetik anne bebeklerinde görülen hiperbilirubineminin patogenezi net olarak açıklanmamıştır ancak hemolizle birlikte görülen polisitemi ve preterm doğumla ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi diyabetik annelerin yenidoğanlarında iki kat sık görülmektedir.

Polisitemi: Hematokrit düzeyinin %65'in üzerinde olmasıdır. Hiperglisemiye bağlı oksijene maternal affinite artışı ve fetal oksijen tüketimi sonucu gelişen hipoksiye fetal yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir. Fetal hipoksi fetal eritropoietin düzeylerini artırarak eritrosit üretimini uyarıp polisitemi patogeneziinde rol oynamaktadır. Diyabetik anne bebeklerinde %40'a varan oranlarda gözükmektedir.

Kardiyomyopati: İnterventriküler septumu etkileyen hipertrofik kardiyomyopati diyabetik anne bebeklerinde görülen bir diğer komplikasyondur. Nadiren de olsa obstrüktif kardiyomyopatiye yol açabileceği gibi erişkin kalp hastalığına da ilerleyebilir. Ancak genellikle etkilenmiş yenidoğanların çoğu asemptomatiktir ve kardiyomyopatinin 6 ay içinde gerilediği görülmüştür.

Respiratuvar Distres Sendromu: Sağlıklı gebeliklerin %99'unda 37. gebelik haftasına kadar akciğer maturasyonu tamamlanırken diyabetik gebelerde 38 hafta 5 günden önce akciğer maturasyonunun tamamlandığından emin olunamayacağını gösteren çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalarda diyabetik anne bebeklerinde RDS görülme sıklığının arttığı düşünülmekteydi ancak 2011 yılında 19.399 yenidoğanı içeren bir çalışmada diyabetik anne bebeklerinde RDS riskinin arttığı kanıtlanamamıştır(91). RDS'nin aşikar diyabetten daha çok gebelik haftasıyla alakalı olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi surfaktan yapımını olumsuz etkilemektedir. Fetal akciğer maturasyonu

lesitin/sfingomyelin oranıyla tespit edilirken, bu testin sensitivitesi diyabetik gebelerde düşüktür. Bu nedenle diyabetik gebelerde fetal akciğer maturasyonunun tespiti için amnion sıvısında fosfotidilgliserol veya fosfotidilinozitol tayini daha güvenilirdir.

2.6. Gestasyonel Diyabet Yönetimi ve Glisemik Kontrol

Maternal ve neonatal morbiditeyi azaltmak için gestasyonel diyabet tanısı koymak önemlidir. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların tedavisinin tek zararı hastanın doğum öncesi ziyaret sıklığının artmasıdır. 2013 yılında US Preventive Services Task Force tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde tedaviyle preeklampsi , omuz distozisi makrozomi riskinin azaldığı görülmüştür(92). İstatistiksel olarak, kanıt düzeyi düşük olmasına rağmen sezaryen doğum, doğum induksiyonu, SGA, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan solunum problemleri, doğum travmaları, yenidoğan hiperbilirubinemisi, doğum sonrası yoğun bakımda kalış süresinde anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar vardır.

Bazı araştırmacılar maternal obezite ve gebelik boyunca aşırı kilo alımının perinatal komplikasyonları glukoz intoleransından daha fazla etkilediğini, maternal obezitenin fetal gelişim üzerinde daha belirgin etkisi olduğunu savunmaktadır(93). Ancak HAPO çalışmasında obezite ve gestasyonel diyabet bağımsız olarak fetal makrozomi, preeklampsi, primer sezaryen doğum ve yenidoğan yağ dokusunda artış sıklığını artırırken, ikisinin beraber olması makrozomi gelişimini daha da artırmaktadır(94). Gebelik öncesi zayıflama ve vücut kütle indeksinin normale yaklaşması gebelik sonuçlarında iyileşme sağlayacaktır. Gebelik gerçekleşikten sonra zayıflamak için cerrahi ve farmakolojik yöntemler kullanılamayacak ve gebelikte kilo kontrolü de sınırlı bir başarı sağlayacaktır. Ancak gestasyonel diyabet tanısı konulabilir ve tedavi edilebilirse kilo kontrolünün yanı sıra olumsuz gebelik sonuçlarında da iyileşme sağlayacaktır.

Avustralya'da yapılan geniş ölçekli randomize bir çalışmada tedavinin sinir hasarı, omuz distozisi, fraktür içeren doğum travması, perinatal ölüm gibi ciddi yenidoğan komplikasyonlarında anlamlı bir azalma sağladığı görülmüştür(95). Bu çalışmaya göre preklampsi oranları tedavi edilmeyen gebeler ile tedavi edilen gebeler karşılaştırılınca %18'e karşı %12 bulunmuş ve tedavi sonucu **LGA** bebek oranları %22'den %13'e ve 4000 gramın üzerinde doğan bebek oranları %21'den %13'e

düşmüştür. Yapılan bir başka çalışmada ise tedavi sonucu perinatal ölüm, yenidoğan hipoglisemisi, artmış umbilikal kord C peptit düzeyleri ve doğum travması sıklığında azalma olmamasına rağmen neonatal fetal yağ dokusunda azalma, LGA sıklığında azalma gibi önemli farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bu gibi çalışmalarda tedavi beslenme programları ve egzersizden oluşmaktadır. Dolayısıyla gestasyonel diyabet tanısı konulan hastalar beslenme ve egzersiz danışmanlığı almalı ve buna rağmen glisemik kontrol sağlanamaz ise medikal tedavi önerilmelidir.

2.6.1. Gestasyonel diyabette kan glukoz düzeyleri takibi

Gestasyonel diyabet tanısı almış bir hastada diyet tedavisine başlandıktan sonra, tedavinin etkinliğini belirlemek için kan glukoz düzeyleri takip edilmelidir. Kan şekeri takibi için optimal bir sıklık belirleyecek kanıtlar henüz mevcut değildir. Ancak mevcut veriler doğrultusunda, bir kez açlık ve her öğünden sonra birinci saat ya da ikinci saat tokluk olmak üzere toplamda dört kez kan glukoz düzeylerine bakılması önerilmektedir. Kan glukoz düzeyleri diyet ile kontrol edilebiliyorsa ölçüm sıklığının azaltılabilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bir hafta boyunca her gün günde dört kez kan glukoz ölçümü yapan hastalarla gün aşırı günde dört kez ölçüm yapan hastalar karşılaştırılmış ve doğum ağırlıklarının ve makrozomi sıklığının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre günlük değil gün aşırı dört kez kan şekeri takibi hem maliyet hem de hasta konforu açısından yeterli bir sebeptir.

Kan glukoz düzeylerinin belli bir süre takibi hangi hastalara antihiperglisemik ilaç başlanacağı konusunda fikir verecektir. Mevcut glukometreler ve ticari laboratuvarlarda ki sonuçlar tam kandaki glukoz seviyelerini değil plazma glukoz seviyelerini verecektir. Arteryal ve venoz kan kapiller sistemde karıştığı için, glukometreler postprandiyal glukoz seviyelerini daha yüksek gösterebilirler.

Gestasyonel diyabet yönetiminde ortalama açlık glukoz düzeylerinin kullanılması, GDM tanısı almış hastaların bebeklerinde ki yenidoğan yağ doku kitlesini öngörebildiği için faydalı olabilir. Yenidoğan yağ doku kitlesinin çocukluk çağı obezite ve diyabet gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Gebelik insülin direnciyle oluşan tokluk hiperglisemisi ile karakterize olduğu için, gestasyonel diyabet tanısı alan hastalarda sadece açlık glukoz düzeylerine bakılarak insülin tedavisine başlanması önerilmemektedir(96). Gestasyonel diyabet tanılı hastaların kan şekeri takibi için açlık kan şekeri ölçümlerini ve tokluk kan şekeri ölçümlerini karşılaştıran randomize

kontrollü bir çalışmada; birinci saat kan şekeri değerlerinin kullanılmasının daha iyi glisemik kontrol, LGA bebek sıklığının daha az olması, CPD nedeniyle sezaryen oranlarının daha az olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(97). Bu veriler doğrultusunda diyabetik gebelerde açlık ve tokluk kan glukoz değerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Tokluk kan şekeri ölçümün birinci saat ya da ikinci saat yapılması önerilirken, tokluk glukoz pikinin 90. dakikada olması nedeniyle birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir(96, 98, 99).

Sürekli glukoz takibi (continuous glucose monitoring), kişinin kendi kendine sık aralıklarla yaptığı kan glukoz ölçümünden (SMBG-self-monitoring of blood glucose) daha yararlı olabilir. Randomize bir çalışmada GDM tanısı almış 340 gebe sürekli glukoz izlemi ve gün içinde 7 kez SMBG ile karşılaştırılmış ve sürekli glukoz izlemi yapılan gebelerde insülin ihtiyacı SMBG ile takip edilen gebelerden yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur(100). Ancak sürekli glukoz izlemi yapılan hastalarda preeklampsi, LGA bebek sıklığı azalmış, daha az primer sezaryen oranları ve daha az obstetrik kötü sonuçla karşılaşmıştır. SGA infant sıklığı ise sürekli glukoz izlemi yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Sürekli glukoz takibinin yararları ya da riskleri açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında; glukoz takiplerinde, hangi düzeyde insülin tedavisine geçilmesinin daha faydalı olacağına dair küçük bir görüş birliği vardır. ADA ve ACOG tarafından makrozomi riskini azaltmak için önerilen hedef değerler:

- Açlık glukoz konsantrasyonu : < 95 mg/dl (5,3 mmol/L)
- Birinci saat tokluk kan glukoz konsantrasyonu : < 140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- İkinci saat tokluk kan glukoz konsantrasyonu : < 120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Hedeflenen glukoz değerleri diyabetik olmayan gebelerde ki glukoz değerlerinin oldukça üstündedir(101). HAPO çalışmasına göre açlık kan glukoz seviyeleri 100-105 mg/dl olan gebelerin, açlık kan glukoz seviyesi 75 mg/dl olan gebelerden 5 kat daha fazla makrozomi riski taşıdığı görülmüştür. Hedef değerleri daha düşük seviyelere çekmenin makrozomik fetüs sıklığını azaltabileceği, bir fikir olsa da gestasyonel diyabette aşırı glisemik kontrolün SGA fetüs sıklığını artırdığına dair kanıtlar vardır.

2.6.2. Nonfarmakolojik tedavi

GDM yönetimi kan glukoz düzeylerinin izlemi diyet ve egzersiz programlarını içeren nonfarmakolojik yaklaşımlarla başlar. GDM'li kadınlarda yaşam tarzı değişikliğinin incelendiği bir metaanalizde yaşam tarzı değişikliği ile makrozomi ve LGA sıklığının azaldığı ayrıca yenidoğan yağ doku kitlesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı almış hastalar diyetisyen eşliğinde uygun bir diyetle başlamalıdır. Diyet ile normoglisemik elde etmek, ketozisi önlemek , uygun kilo alımını sağlamak ve fetal iyiliğe katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.. Gestasyonel diyabet tanısı alan kadınların %70-85'i sadece diyet tedavisi ile normoglisemik olmaktadır(102). Klinik pratikte kadınlar 1800-2500 kcal/gün' e ihtiyaç duyarlar ve gestasyonel diyabet tanısı almış kadınların diyet programları düzenlenirken tüm gebe kadınlar için beslenme referans değerleri (en az 175 gr karbonhidrat, 71 gr protein, 28 gr lif) dikkate alınarak bir diyet programı yapılmalıdır. Pratikte, karbonhidrat dağılımı ve yemek sonrası glukoz dalgalanmalarını azaltmak için 3 ana öğün 2-4 ara öğün önerilmektedir.

ADA, GDM tanısı almış hastalarda her hastanın VKİ'ne göre bireyselleştirilmiş beslenme planı oluşturulmasını önermektedir. İdeal vücut kitle indeksine sahip gebeler için 30 kcal/kg/gün, obez gebeler için 22-25 kcal/kg/gün, morbid obez gebeler için 12-14 kcal/kg/gün önerilirken , ketozisin önlenmesi için gün alınan kalori miktarının 1800 kcal'den az olmaması önerilmektedir(103). İlk üç ayda kalori artışı önerilmezken, ikinci üç ayda 340 kcal/gün, üçüncü üç ayda 452 kcal/gün ilave edilebilir.

Gestasyonel diyabet yönetiminde ideal karbonhidrat alımı ile ilgili randomize çalışmalarda zayıf kanıt olmasına rağmen, diyetteki karbonhidrat oranının %55-60 olması sıklıkla aşırı kilo alımı ve tokluk hiperglisemisine neden olacaktır. Ketonuri oluşmaması için karbonhidrat miktarı toplam kaloninin %40'ı ile sınırlandırılması ve geriye kalan kaloninin ise %20 protein % 40 yağ olacak şekilde ikiye bölünmesi önerilmektedir. 2016 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada kompleks karbonhidratlı diyet alan gebeler ile geleneksel diyet alan gebeler karşılaştırılmış ve kompleks karbonhidrat alan gebelerin daha düşük açlık glukoz değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Kompleks karbonhidratlar, daha yavaş sindirildiği, tokluk hiperglisemisine daha az yol açtığı ve potansiyel olarak insülin rezistansını azalttığı için basit karbonhidratlara tercih edilmelidir(104).

Diyet tedavisi düzenlendikten sonra gebelikte ki kilo değişimine dikkat edilmelidir. 31074 gestasyonel diyabetli gebeyi içeren bir çalışmada, gebelikte uygun kilo alımı olanların optimal sonuçlara sahip olduğu, aşırı kilo alımının ise LGA infant, erken doğum ve sezaryenle doğum oranlarında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(105). Obez (VKİ ≥ 30 kg/m²) kadınlar için, beslenme referans değerlerine göre %30 daha düşük kalorili bir diyetle ketozis gelişmeden enerji kısıtlaması yapılabilir(103). Ancak 2014'te yapılan bir metanalizde enerji kısıtlamasının sezaryen doğum oranlarında, makrozomi sıklığında ve yenidoğan hipoglisemisi oranlarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir(106).

Egzersiz yağsız kas kitlesinin ve dokularda insülin duyarlılığın artmasına neden olur. Egzersizle açlık ve tokluk kan glukoz düzeyleri düşürülebilir ve gestasyonel diyabetli gebelerin insülin ihtiyacının önüne geçilebilir(107, 108). Gebe olmayan diyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve egzersizi inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen GDM'li gebelerde egzersizle ilgili daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak mevcut çalışmalar egzersizle glukoz seviyesinde iyileşme olduğunu göstermiştir. Egzersiz özellikle obez kadınlarda glisemik kontrolün sağlanmasına yardım edebilir. GDM'li gebelere orta düzey bir egzersiz programı önerilmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı almış gebeler haftada en az 150 dakika ya da haftada en az 5 gün 30 dakika orta düzey bir egzersiz programı oluşturmalıdır.

2.6.3. Farmakolojik tedavi

Diyet ve egzersizle normoglisemik değerlere ulaşılamadığında ya da normoglisemi sürdürülemediğinde medikal tedavi önerilmektedir. Ancak hangi sınır değerlerde medikal tedavi başlanması gerektiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Gestasyonel diyabette insülin ve bazı seçilmiş oral antihyperglisemik ajanların eşdeğer etkinlikte olduğu ve tedavide kullanılabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır. GDM'li hastalarda farmakolojik tedavide, ADA ve ACOG tarafından önerilen ilk basamak tedavinin insülin olmasına rağmen oral antihyperglisemik ajanlar, insülin tedavisini reddeden ya da insülin tedavisine uyamayan hastalar için makul bir alternatif olarak görülmektedir. FDA tarafından oral antigiperglisemik ajanların gestasyonel diyabette kullanılması onaylanmamakla beraber Maternal-Fetal Tıp Derneği metforminin ilk basamak farmakolojik tedavide güvenle kullanılabileceğini belirtmiştir(109). FIGO diyabet tanısı 20. gebelik haftasından önce konulduysa, farmakolojik tedavi 30. gebelik haftasından

sonra gerekli hale geldiyse, açlık kan glukozu > 110 mg/dL, 1. Saat tokluk glukozu > 140 mg/dL yada gebelikte kilo artışı >12 kg ise ilk basamakta insülin tedavisi önermektedir.

2.6.3.1. İnsülin

Gestasyonel diyabeti olan hastalarda diyet ve egzersiz tedavisine rağmen hedef kan glukozu değerleri elde edilememişse, ADA ve ACOG tarafından tedaviye insülin eklenmesi önerilmektedir. Ancak 2008’de yapılan sistematik bir derlemede hangi eşik değerlerde insülin tedavisine başlanması gerektiğine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır(110). İnsülin molekül ağırlığı büyük olduğu için plasentadan geçemez. Bu sayede annede sıkı bir metabolik kontrol sağlayabilir. Açlık kan glukozu \geq 95 mg/dL, 1. saat kan glukozu \geq 140 mg/dL, 2. saat kan glukozu \geq 120 mg/dL ise tedaviye insülin eklenmesi önerilmektedir. Bazı özel durumlarda tedavi rejimleri aşağıda ki gibi düzenlenebilir;

- Açlık kan glukoz seviyeleri yüksek olduğu için insülin tedavisine başlanacaksa, NPH gibi orta etkili bir insülin ile 0,2 ünite/kg dozunda tedaviye başlanmalı ve gece yatmadan önce uygulanmalıdır.
- Sadece tokluk kan glukoz değerleri yüksekse, tedaviye insülin aspart ya da insülin lispro gibi hızlı etkili insülin analogları ile başlanmalıdır. Tedavi her öğün öncesi, her 10 gr karbonhidrat için 1,5 ünite insülin şeklinde başlanabilir.
- Açlık ve tokluk kan glukoz değerleri yüksek olduğunda ise, orta ve uzun etkili insülinlerin, kısa etkili insülinler ile multiple kombinasyonlar şeklinde kullanılması önerilmektedir. Tedaviye toplam başlangıç dozu 12.gebelik haftasına kadar 0,7 ünite/kg, 13-26 gebelik haftaları için 0,8 ünite/kg, 26-36 gebelik haftaları için 0,9 ünite/kg ve 36.gebelik haftasının üzerinde 1,0 ünite/kg şeklinde önerilmektedir. Obez hastalarda başlangıç dozu 1,5-2,0 ünite/kg’ ye kadar çıkabilir.

Tedaviye başlandıktan sonra kan glukoz seviyelerine göre insülin dozları kişiselleştirilmelidir. Orta ve uzun etkili insülin olarak yaygın şekilde NPH kullanılırken, son dönemlerde insülin glarjin ve insülin detemir de uzun etkili kullanımda tanımlanmıştır. Ancak her ikisinin de gebelikte kullanımı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar henüz yoktur. 2012 yılında tip 1 diyabetik hastalarda yapılan bir

çalışmada insülin detemir FDA tarafında gebelik kategorisi C'den B'ye çevrilmiştir. İnsülin glargin içinde in vitro çalışmalar ve insanlar üzerinde ki küçük bir çalışma plasentadan geçmediğini göstermektedir. Her ikisi de gebelikte güvenle kullanılabilir görünmektedir. İnsülin aspart ve insülin lispro gibi insülin anaologları plasentadan geçmedikleri için kısa etkili insülin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Her ikisinin de etkileri 1-15 dakikada başlar ve yemekten hemen önce yapılabildikleri için reguler insülinde daha fazla tercih edilmektedirler.

2.6.3.2. Oral antihiperглиsemik ajanlar

Oral antidiyabetik tedavide FDA tarafından onaylanmamasına rağmen metformin ve gliburid artan oranlarda kullanılmaktadır. Metformin ve gliburidin gebelik sonuçları üzerine etkisi benzerdir. 2017 yılında yapılan metformin ve gliburidi karşılaştıran sistematik bir derlemede perinatal mortalite, makrozomi ve yenidoğan hipoglisemisi açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Metforminin gliburidden farklı etki mekanizması nedeniyle gebeliğe bağlı hipertansiyon sıklığında azalma yaptığını gösteren kanıtlar vardır.

Metformin, hepatik glukoneogenezi ve glukoz absorpsiyonunu inhibe eden ve periferik dokuların glukoz alımını arttıran bir biguaniddir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında gestasyonel diyabet tanısı almış hastalarda metformin kullanımı güvenli ve etkili görülmekle beraber hastaların üçte birinde insülin tedavisi gerekebilmektedir. 2017 yılında gestasyonel diyabet tanısı almış ya da tip 2 diyabetli gebeleri içeren, metformin ve insülini karşılaştıran sistematik derleme ve meta analizde metformin kullananlarda yenidoğan hipoglisemisi, LGA bebek sıklığı, gebeliğe bağlı hipertansiyonu ve gebelikte kilo alımının daha az olduğu erken doğum, SGA bebek, perinatal mortalite, sezaryen doğum ve makrozomi sıklığının ise insülinle benzer olduğu görülmüştür.

Metforminin en sık yan etkileri bulantı, kusma, ağızda metalik tat, abdominal rahatsızlık ve diyare gibi gastrointestinal bulgulardır. Ancak yan etkiler düşük dozlarda başlanıp (ilk hafta gecelik 500 mg, ikinci hafta 2x500 mg) yavaş yavaş artırıldığında minimize edilmektedir. Yapılan bir klinik çalışmada metformin kullanan hastaların yalnızca %2'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Yan etkileri azaltmak amacıyla öğünlerle birlikte alınması önerilmektedir. İhtiyaç halinde üçe bölünmüş şekilde 2500-3000 mg/gün kullanılabilir.

Metformin kullanan gebelerde yapılan bir çalışmada, kord kanındaki metformin düzeyinin maternal kandan yaklaşık iki kat fazla olduğu gösterilmiştir(111). Metformin gibi insülin duyarlılaştırıcı bir maddeye fetal maruziyetin faydalı veya zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak gestasyonel diyabet ya da polikistik over sendromu nedeniyle gebeliğinde metformin kullanan hastaların çocukları takip edilmiş ve nörogelişimsel bir farklılık görülmemiştir(112).

Gestasyonel diyabetli hastalarda kullanılan bir diğer ajan gliburid, ikinci kuşak bir sulfonilüredir. Gliburid kullanımının insülinde daha üstün olduğunu gösteren sonuçlar yoktur. Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerde yapılan bir sistematik derlemede gliburid ve insülin tedavisi karşılaştırılmış ve gliburid kullanan kadınlarda makrozomi riski daha fazla , ortalama doğum ağırlığı daha yüksek ve yenidoğan hipoglisemisi daha yüksek oranlarda görülmüştür(113). Bir başka çalışmada yenidoğan hipoglisemisi daha yüksek oranda görülmüş ancak makrozomi ve ortalama doğum ağırlığında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir(114). Ancak insülin ve gliburidi karşılaştıran bir çok çalışmada glisemik kontrol derecesinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Gözlemsel çalışmalarda gliburid kullanan gebelerde insüline göre daha yüksek oranda preeklampsi, hiperbilirubinemi ve ölü doğum oranları olduğu görülmüştür. Gliburidin en yaygın yan etkisi metformine benzer şekilde maternal hipoglisemidir. Yapılan randomize bir çalışmada maternal hipoglisemi sıklığı insülinle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur(115). Gliburidin transplental geçişiyle ilgili çelişkili veriler olsa da kord kanına, maternal venöz kan seviyelerinin yaklaşık %70'i kadar gliburid geçişi olduğunu gösteren çalışmalar vardır(116). Gliburidin konjenital anomalileri artırdığı gösterilmemiş olsa da, uzun dönem etkileri hakkında yeterli çalışma yoktur. Son zamanlarda gliburid kullanımı artmış olmasına rağmen, çoğu çalışmada insülin ve metformine eş değer sonuçlar elde edilemediği için , ilk basamak tedavide gliburid kullanımı önerilmemektedir.

Oral antihiperglisemik ajanların gebelikte kullanımı FDA tarafından onaylanmadığı, transplental geçiş olduğu ve uzun dönem etkileri ile ilgili yeterli çalışma olmadığı için, GDM'nin farmakolojik tedavisinde tercih edilmesi gereken insülin dir.

2.6.4. Antenatal fetal testler ve doğumun zamanlaması

ACOG tarafından pregestasyonel diyabeti olan hastalar için antenatal fetal testler önerilmektedir. Pregestasyonel diyabeti olan hastalarda artmış fetal anomali insidansı ve fetal ölüm riski kötü glisemik kontrolle ilişkilendirildiği için kötü glisemik kontrolü olan gestasyonel diyabetli hastalarda da bu risklerin artışı beklenmektedir. Gestasyonel diyabetin, organogenesis tamamlandıktan sonra ortaya çıkması nedeniyle pregestasyonel diyabette artmış olan konjenital malformasyonlarda artış beklenmemektedir. Ancak insülin ya da oral antihyperglisemik ajanlarla tedavi edilen ya da kötü glisemik kontrolü olan hastalarda fetal takip önerilmektedir. Bu hastalara gebeliğin 32. haftasından itibaren hastada iki kez nonstress test (NST) ve amniyotik sıvı tabiki önerilmektedir. GDM'li hastalarda obstetrik yönetimle ilgili randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Testlere üçüncü trimesterde başlanması ve testin sıklığı ya da hangi antenatal testin yapılacağı yerel pratiğe uygun olarak belirlenmelidir. Bazı çalışmalarda insülin ya da oral antihyperglisemik ajan kullanan (A₂GDM) veya kötü glisemik kontrolü olan gestasyonel diyabetli hastalarda fetal ölüm riskinin arttığı gösterildiği için bu hasta grubunun pregestasyonel diyabet gibi yönetilmesi önerilmektedir. A₁GDM ve iyi glisemik kontrollü hastalarda ise ölü doğum oranlarında bir artış gösterilmediği için bu hastalarda antenatal testler gerekli olmayabilir veya testlere A₂GDM olan hastalara göre daha geç başlanabilir.

ACOG iyi glisemik kontrolü olan ve ek bir komplikasyonu olmayan gebelerde doğum için terme kadar beklenilmesini önermektedir. 2017 yılında yapılan GINEXMAL çalışmasında sadece gestasyonel diyabeti olan hastalar 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonu ve 41. gebelik haftasına kadar spontan takip açısından karşılaştırılmışlardır(117). İndüksiyon grubunda hiperbilirubinemi oranları yüksek bulunurken sezaryen doğum oranlarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Farklı zamanlarda yapılan bir kohort serisinde, insülinle tedavi edilen gestasyonel diyabetli hastalarda, bekleme tedavisi ile 38-39. Gebelik haftasında indüksiyon karşılaştırılmıştır(118). Makrozomi ve sezaryenle doğum oranlarında anlamlı bir fark bulunamazken bekleme tedavisi alan grupta %10 omuz distozisi görülürken indüksiyon uygulanan grupta %1,4 oranında omuz distozisi görülmüştür. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, gestasyonel diyabetli kadınlarda, 40 haftadan önce doğumun indüklenmesinin sezaryen doğum oranlarını azalttığı gösterilmiştir(119). Analizlere göre 38. gebelik haftasında doğum fetal ve neonatal mortaliteyi azaltmasına rağmen bu

veriler büyük randomize çalışmalarla doğrulanmamıştır. Bu veriler doğrultusunda ACOG A₁GDM'li hastalarda doğumun 39^{0/7} hafta ile 40^{6/7} arası olmasını, A₂GDM'li hastalarda ise 39^{0/7} hafta ile 39^{6/7} hafta arasında olmasını önermektedir(67). Kötü glisemik kontrolü olan hastalar için erken doğumu gerektirecek, glisemik kontrol seviyeleri net değildir. Kötü glisemik kontrollü hastalarda 37^{0/7} hafta ile 38^{6/7} hafta arasında doğum önerilebilmekle beraber 37. gebelik haftasından önce doğum hastaneye yatışa rağmen glukoz seviyeleri kontrol altına alınamayan ve antepartum testleri anormal olan gebelere önerilebilir.

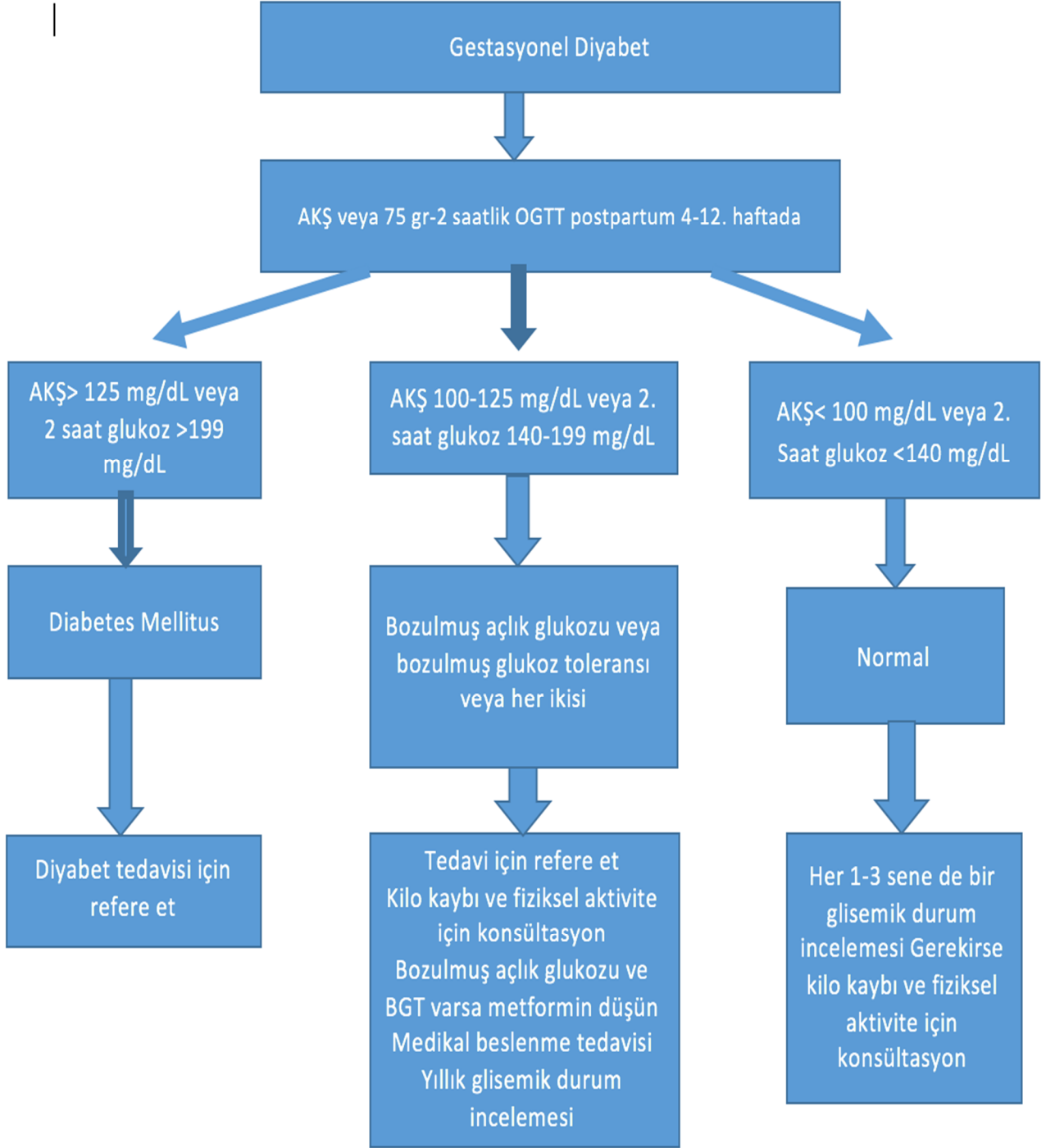
Diyabetle komplike gebeliklerde, diyabetle komplike olmayan gebeliklere göre omuz distozisi görülme riski daha yüksektir. Tahmini fetal ağırlığa göre doğum travmasını azaltmak amacıyla sezaryen kararı verebilmek için veriler yetersizdir. Ayrıca ultrasonografik ölçümlerle hesaplanan tahmini fetal ağırlığa göre LGA tanısını konulan bebeklerin , doğumda sadece %22'sinde LGA saptanmıştır(120). Kalıcı bir brakial pleksus hasarını önlemek için tahmini fetal ağırlığı >4500 gram olan yaklaşık 588 hastaya sezaryen yapmak gerekmektedir(121). ACOG tahmini fetal ağırlığı 4500 gramın üzerinde olan gestasyonel diyabetli kadınlar için, planlı sezaryen doğumun riskleri ve faydaları danışmanlık verilmesini önermektedir.

2.6.5. Doğum

Doğum esnasında maternal glukoz takibi önemli olsa da GDM'li hastalarda intrapartum maternal hipergliseminin yenidoğan sonuçları üzerine olumsuz etkisi nadirdir(122). İntrapartum yönetimde asıl hedef yenidoğan hipoglisemisi gelişme riskini azaltmaktır. Fetus gebelik sırasında uzun dönem boyunca maternal hiperglisemiye maruz kalır bunun sonucunda gelişen fetal pankreas hiperplazisi nedeniyle intrapartum maternal hiperglisemi fetal hipoglisemiye tetikleyebilir. İnsülin ya da oral antihiperglisemik ajan kullan GDM'li gebelerde doğum esnasında glisemik kontrol için insülin ihtiyacı olacaktır. Doğum sırasında optimal glisemik kontrol için görüş birliği yoktur. Endokrin Derneği hedef glukoz değerlerin 72-126 mg/dL arasında olmasını önermektedir(123). Hastaların kan glukoz değerlerinin 2 saat aralıklarla ölçülmesi ve glukoz seviyeli 120 mg/dL civarında insülin başlanması önerilmektedir. Planlanmış sezaryen yapılacak hastalar insülin ya da oral antihiperglisemik ilaçlarını operasyondan önce ki akşam almalı ve operasyon sabahı atlamalıdır.

2.6.6. Postpartum yönetim ve takip

Doğumdan sonra plasental hormonların hiperglisemik etkileri ortadan kalkar ve birçok kadın gebelikten önceki glisemik durumuna döner. Ancak etkilenmiş kadınlar 1/3'üne taramalarda diyabet tanısı konulur ya da bozulmuş glukoz toleransına sahiptirler ve %15-70'inde yaşamlarının ileri dönemlerinde diyabet gelişecektir. GDM tanısı alan hastalarda tanı konulmamış tip 2 diyabet olacağı akılda tutulmalıdır. Endokrin Derneği doğumdan sonra 24-72 saat kan glukoz düzeylerinin takibini önermektedir(123). Açlık kan glukoz düzeyleri ≥ 126 mg/dL ya da tokluk kan glukoz düzeyleri ≥ 200 mg/dL ise hiperglisemi tedavisi düzenlenmelidir. ADA doğumdan sonra açlık glukoz düzeyleri 126 mg/dL düzeylerinde olan hastalara postpartum 4-12. haftalarda 2 saat 75 gram oral glukoz tolerans testi önerirken , ACOG tüm GDM'li kadınlara diyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı düzeylerini belirlemek için postpartum 4-12. haftalarda tarama önermektedir(29, 102). Ayrıca ADA ve ACOG tarama sonucu normal olan hastalar 1-3 yılda bir taramanın tekrarlanmasını belirlemiştirlerdir. ACOG, GDM'li hastaların postpartum yönetimini içeren bir algoritma yayınlamıştır(Şekil 1)(29)



Şekil 1. Postpartum Tarama Sonuçlarının Yönetimi

Kısaltmalar: AKŞ, açlık kan şekeri; OGTT, oral glukoz tolerans testi; BGT, bozulmuş glukoz toleransı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif tasarlanmıştır. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 04.07.2018 tarihl ve 2018/11-24 nolu etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

3.1. Hasta Seçimi ve Analizler

Çalışmaya Ağustos 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebeliğinin 11-13^{6/7} haftaları arasında başvuran 18-40 yaş arası gebeler dahil edilmiştir. Bilinen diyabeti olan, kronik hipertansiyonu olan, sistemik hastalığı olan gebeler ve çoğul gebelikler ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebeliğinin 11-13^{6/7} haftaları arasında kliniğimize başvuran gebelere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılmayı kabul eden gebelerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastalardan anamnezleri alınarak boy ve kilo ölçümleri yapıp vücut kütle indeksleri hesaplanmış ve hastalar vücut kütle indekslerine göre VKİ < 25 kg/m², 25-29,9 kg/m², 30-34,99 kg/m², 35-39,9 kg/m² ve >40 kg/m² olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Ardından tam kan sayımı, TSH, T3, T4, HbA_{1c}, ürik asit, CRP, prokalsitonin ve ilk trimester tarama testi için PAPP-A ve BHCG değerlerinin ölçülmesi için kan örnekleri alınmıştır. TSH, T3, T4, ürik asit, prokalsitonin, PAPP-A ve BHCG değerleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında COBAS-8000 cihazı ile HbA_{1c} Variant-2 cihazı ile çalışılarak sonuçlar kaydedilip dosyalanmıştır. Çalışmaya katılan gebeler gebeliğin 24-28. haftaları arası gestasyonel diyabet taraması için tekrar çağırılmış ve hastalara 50 gram glukoz yüklemesi yapılarak 1. saat kan glukoz düzeylerine bakılmıştır. 1. saat kan glukoz düzeyleri ≥ 135 mg/dL olan hastaların test sonuçları pozitif kabul edilerek hastalara 100 gram 3 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılmıştır. 3 saat 100 gram oral glukoz testi sonuçları için Carpenter-Coustan kriterlerine (açlık plazma glukozu < 95 mg/dl, 1.saattte < 180 mg/dl, 2.saatte < 155 mg/dl, 3.saatte < 140 mg/dl) göre değerlendirme yapılmıştır. 4 değerden 2 ya da daha fazlası anormal olan gebelerde tanı testi sonucu pozitif kabul edilmiştir. Hastalar tanı testi pozitif olanlar ve kontrol grubu olarak, tanı testi negatif olanlar olarak ikiye ayrılmıştır. İlk trimester biyokimyasal belirteçleri ve VKİ ile gestasyonel diyabet arasında ki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.1.1. İstatistiksel analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde, sıralanabilir değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği Student's t testi ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

GCT negatif olgularla GCT pozitif olguları ve GCT pozitif olgular içerisinde OGTT negatif olgularla OGTT pozitif olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör(ler) çoklu değişkenli (multiple) lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modelinde yer aldılar. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 182 gebe katılmıştır. Çalışmaya katılan gebeler GCT sonuçlarına göre iki gruba ayrılmıştır. 54 gebenin GCT sonucunun pozitif ve 128 gebenin GCT sonucunun negatif olduğu görülmüştür. GCT pozitif olan gebelere 3 saatlik 100 gram oral glukoz yüklemesi yapılmış ve 24 gebeye GDM tanısı konulurken 158 gebe sağlıklı olarak kabul edilmiştir. GCT negatif ve GCT pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri karşılaştırılmıştır (Tablo 7).

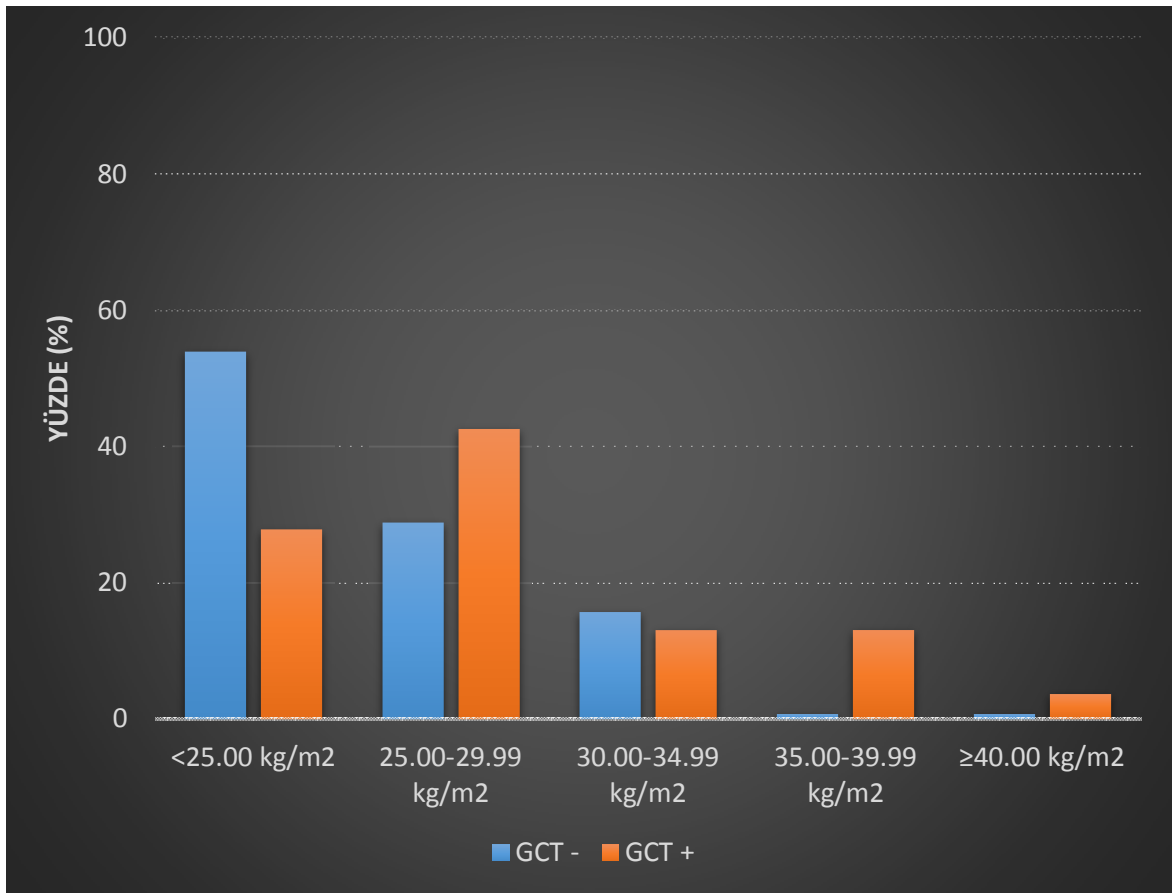
Tablo 7. GCT negatif ve GCT pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri

	GCT – (n=128)	GCT + (n=54)	Toplam (n=182)	p-değeri
Yaş (yıl)	27,4±5,5	27,9±5,4	27,5±5,5	0,592†
Vücut ağırlığı (kg)	66,1±13,2	74,2±16,3	68,5±14,7	<0,001†
Boy uzunluğu (cm)	161,7±5,3	161,8±5,5	161,7±5,3	0,963†
BKİ (kg/m ²)	25,2±4,6	28,3±6,0	26,2±5,3	<0,001†
BKİ				<0,001‡
<25.00 kg/m ²	69 (%53,9)	15 (%27,8)	84 (%46,2)	
25.00-29.99 kg/m ²	37 (%28,9)	23 (%42,6)	60 (%33,0)	
30.00-34.99 kg/m ²	20 (%15,6)	7 (%13,0)	27 (%14,8)	
35.00-39.99 kg/m ²	1 (%0,8)	7 (%13,0)	8 (%4,4)	
≥40.00 kg/m ²	1 (%0,8)	2 (%3,7)	3 (%1,6)	
T ₃	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	0,909‡
T ₄	1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	0,559‡
TSH	1,4 (1,4)	1,3 (1,3)	1,3 (1,4)	0,514‡
β-HCG	31,0 (30,0)	29,1 (28,8)	30,7 (30,6)	0,125‡
β-HCG (mom)	0,9 (0,7)	0,8 (0,8)	0,9 (0,7)	0,175‡
PAPP-A	2,1 (1,8)	2,0 (2,1)	2,0 (1,9)	0,643‡
PAPP-A (mom)	0,8 (0,5)	0,8 (0,6)	0,8 (0,5)	0,725‡
HbA1c	5,1 (0,4)	5,3 (0,4)	5,1 (0,4)	<0,001‡
Ürik asit	3,1 (1,2)	3,1 (1,0)	3,1 (1,1)	0,818‡
Prokalsitonin	0,021±0,079	0,038±0,127	0,026±0,096	0,361†
CRP	5,5 (6,0)	8,3 (10,6)	6,1 (7,63)	0,083‡

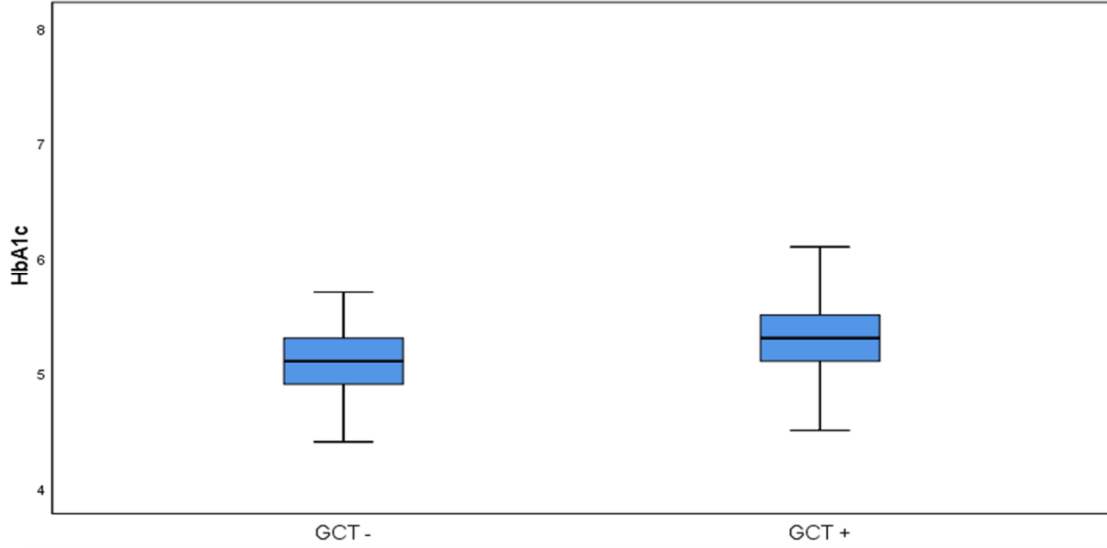
BKİ: Beden kütle indeksi, † Student's t testi, ‡ Mann Whitney U testi.

GCT negatif ve GCT pozitif grupları arasında sırasıyla; yaş, boy uzunluğu, tiroid fonksiyon testleri, β -HCG, PAPP-A, ürik asit, prokalsitonin ve CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

GCT negatif gruba göre GCT pozitif grupta ortalama vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Gruplar arasında beden kütle indeksinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup GCT negatif gruba göre GCT pozitif grupta beden kütle indeksi daha yüksek derecede sınıflanmaktaydı ($p<0,001$) (Şekil 2). GCT negatif gruba göre GCT pozitif grupta HbA1c düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 3).



Şekil 2. GCT negatif grup ile GCT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden dağılımı



Şekil 3. GCT negatif grup ile GCT pozitif grubun HbA₁C yönünden karşılaştırılması

Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre GCT negatif ve GCT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör(ler) tespit edildi (Tablo 8) . Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiler. GCT negatif ve GCT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör HbA₁c idi. Diğer faktörlerden bağımsız olarak HbA₁c düzeyindeki her 1 birimlik artış GCT pozitif çıkma ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 6,441 kat (%95 Güven Aralığı: 2,005 - 20,697) artırmaktaydı ($p=0,002$). Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında daha önce istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülen BKİ'nin ise söz konusu anlamlı etkisinin ortadan kaybolduğu görüldü ($p=0,124$).

Tablo 8. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre GCT negatif ve GCT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi

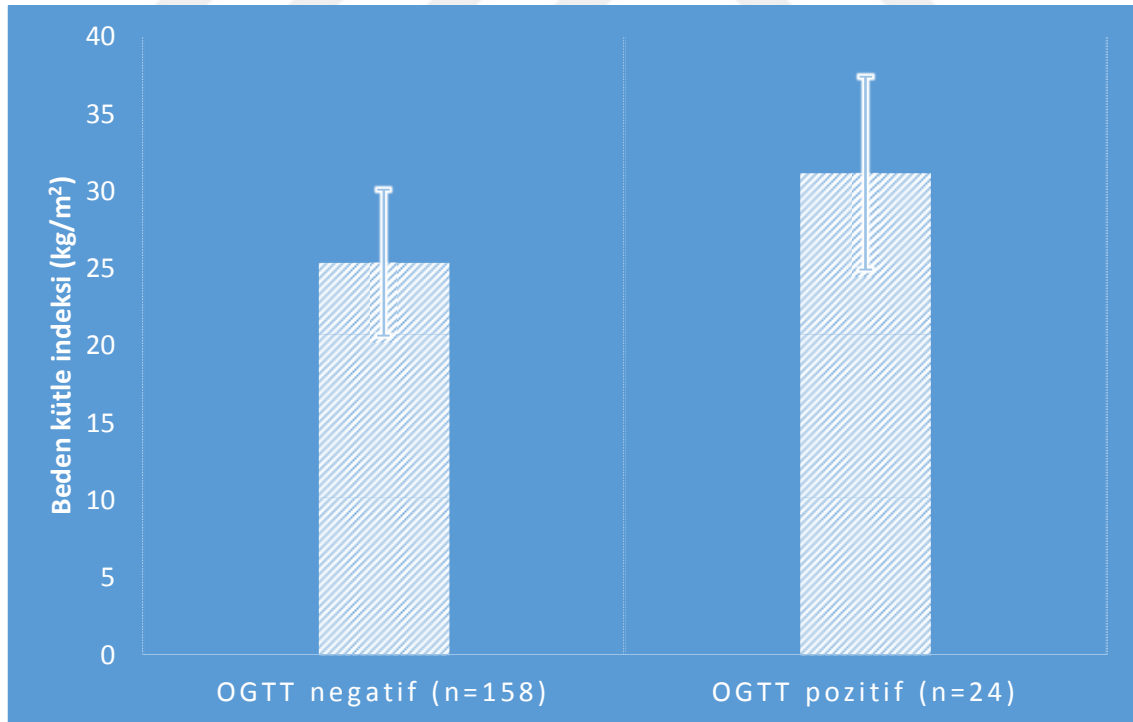
	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
VKİ	1,058	0,985	1,137	2,367	0,124
β-HCG	0,993	0,977	1,009	0,706	0,401
HbA1c	6,441	2,005	20,697	9,782	0,002
CRP	1,011	0,965	1,059	0,212	0,645

BKİ: Beden kütle indeksi.

OGTT sonucu negatif ve pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 9). OGTT negatif (GDM olmayan) ve OGTT pozitif (GDM olan) grupları arasında sırasıyla; yaş, boy uzunluğu, tiroid fonksiyon testleri, β -HCG-mom, PAPP-A, PAPP-A-mom, ürik asit, prokalsitonin ve CRP yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

OGTT negatif gruba göre OGTT pozitif grupta ortalama vücut ağırlığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca, OGTT negatif gruba göre OGTT pozitif grupta beden kütle indeksi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 4). Gruplar arasında beden kütle indeksinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup OGTT negatif gruba göre OGTT pozitif grupta beden kütle indeksi daha yüksek derecede sınıflanmaktaydı ($p<0,001$) (Şekil 5).

OGTT negatif gruba göre OGTT pozitif grupta β -HCG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,041$). OGTT negatif gruba göre OGTT pozitif grupta HbA1c düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

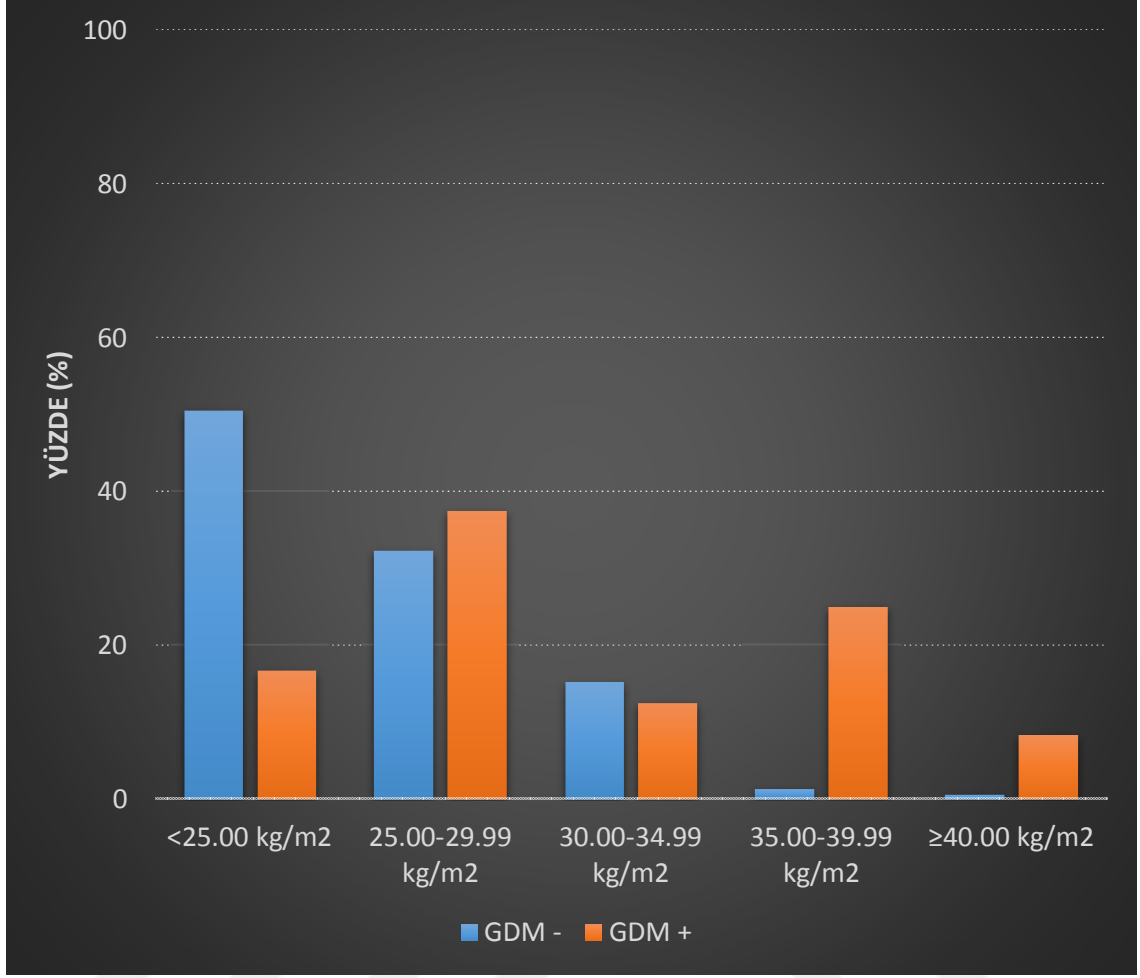


Şekil 4. OGTT negatif grup ve OGTT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden karşılaştırılması

Tablo 9. OGTT sonucu negatif ve pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri

	OGTT Negatif (n=158)	OGTT Pozitif (n=24)	Toplam (n=182)	p-değeri
Yaş (yıl)	27,6±5,5	27,4±5,8	27,5±5,5	0,912†
Vücut ağırlığı (kg)	66,6±13,4	81,2±14,0	68,5±14,7	<0,001†
Boy uzunluğu (cm)	161,8±5,4	161,2±5,2	161,7±5,3	0,638†
BKİ (kg/m ²)	25,4±4,7	31,2±6,2	26,2±5,3	<0,001†
BKİ				<0,001‡
<25.00 kg/m ²	80 (%50,6)	4 (%16,7)	84 (%46,2)	
25.00-29.99 kg/m ²	51 (%32,3)	9 (%37,5)	60 (%33,0)	
30.00-34.99 kg/m ²	24 (%15,2)	3 (%12,5)	27 (%14,8)	
35.00-39.99 kg/m ²	2 (%1,3)	6 (%25,0)	8 (%4,4)	
≥40.00 kg/m ²	1 (%0,6)	2 (%8,3)	3 (%1,6)	
T ₃	3,0 (0,4)	3,1 (0,4)	3,0 (0,4)	0,312‡
T ₄	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	0,283‡
TSH	1,4 (1,4)	1,2 (1,0)	1,3 (1,4)	0,861‡
β-HCG	31,1 (30,2)	23,0 (27,2)	30,7 (30,6)	0,041‡
β-HCG (mom)	0,9 (0,7)	0,6 (0,8)	0,9 (0,7)	0,061‡
PAPP-A	2,1 (1,8)	1,7 (2,0)	2,0 (1,9)	0,148‡
PAPP-A (mom)	0,8 (0,5)	0,8 (0,6)	0,8 (0,5)	0,630‡
HbA1c	5,1 (0,4)	5,3 (0,5)	5,1 (0,4)	<0,001‡
Ürik asit	3,1 (1,1)	3,1 (1,4)	3,1 (1,1)	0,768‡
Prokalsitonin	0,025±0,101	0,032±0,056	0,026±0,096	0,742†
CRP	5,8 (6,8)	8,0 (9,7)	6,1 (7,63)	0,394‡

BKİ: Beden kütle indeksi, † Student's t testi, ‡ Mann Whitney U testi.



Şekil 5. OGTT negatif grup ile OGTT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden dağılımı

OGTT sonucu negatif olan grup ile OGTT sonucu pozitif olan grubu ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör(ler) çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile tespit edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildiler. OGTT negatif ve OGTT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör beden kütle indeksi idi (Tablo 10). Diğer faktörlerden (β -HCG, PAPP-A ve HbA1c) bağımsız olarak beden kütle indeksindeki her 1 kg/m²'lik artış OGTT pozitif çıkma ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 1,173 kat (%95 Güven Aralığı: 1,058 – 1,300) artırmaktaydı ($p=0,002$).

Tablo 10. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre OGTT negatif ve OGTT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
BKi	1,173	1,058	1,300	9,247	0,002
β-HCG	0,993	0,971	1,015	0,395	0,530
PAPP-A	1,029	0,720	1,473	0,025	0,874
HbA1c	3,435	0,829	14,239	2,893	0,089

BKİ: Beden kütle indeksi.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelikte farkedilen çeşitli derecedeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Maternal ve neonatal morbiditeyi artıran gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Gestasyonel diyabetin erken tanısı ve tedavisi ile hem maternal, hem de fetal komplikasyonlar belirgin bir şekilde azaltılabilir. GDM tanısı tek seferde yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi ile ya da iki basamakta yapılan, önce 50 gr tarama testi , testin pozitif gelmesi durumunda 100 gr oral glukoz tolerans testi ile 24-28. haftalarda yapılmaktadır (11). Ancak OGTT zaman alıcı, yoğun emek isteyen ve çoğu zaman gebeler tarafından çok iyi tolere edilemeyen bir testtir. OGTT' ye alternatif olarak ve gebeliğin erken dönemlerinde GDM öngörüsü ve tanısına yönelik çalışmalar artmış ancak hangi testin yapılabileceği ya da hangi biyokimyasal belirtecin kullanılabilmesine dair bir fikir birliği yoktur. Gebeliğin erken döneminde GDM ile ilişkili belirteçlerin belirlenmesi, diyabete bağlı komplikasyonların azaltılmasında büyük yarar sağlayacaktır. Bu çalışmamızda GDM ile ilişkili olabilecek ilk trimester belirteçlerini belirleyip, bu belirteçlerin gestasyonel diyabet öngörüsünde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmeyi hedefledik.

Gebelik öncesi vücut kütle indeksinin, insülin direnci ve tip 2 diyabetin yanı sıra GDM gelişiminde de kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. 2019 yılında Konstantinos Giannakou önderliğinde yapılan gözlemsel çalışmaların umbrella metaanalizinde 30 metaanaliz birlikte değerlendirilmiş ve beden kütle indeksinin düşük ya da normal olmasının GDM gelişiminde en önemli koruyucu faktör olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda OGTT sonucu pozitif olan ve OGTT sonucu negatif olan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici faktör beden kütle indeksi olarak belirlendi. Bizim bulgularımız da daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde maternal vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinin GDM gelişiminde majör bir role sahip olduğunu göstermektedir. Normal gebelikte gelişen insülin direncine, maternal obezite nedeniyle gelişen insülin direnci de eklenince obezite ve GDM arasındaki ilişki güçlenmektedir. Obezite tek başına GDM öngörüsünde kullanılacak bir faktör gibi gözükmemekle beraber gebelikte kilolu ve obez kadınlarda GDM'nin önlenmesi için beslenme programları düzenlenebilir ancak bunun için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hem GDM'nin hem de tiroid fonksiyon bozukluklarının gebelik ve sonuçları üzerine etkisi olduğu bilinmektedir(57, 124, 125). Her iki hastalığında anne ve çocuk üzerine kısa ve uzun dönemde verebileceği zararlar ortaya çıktıkça, birçok araştırmacı tiroid hastalıkları ve GDM arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmaya başlamıştır. Gebelikte maternal kan glukoz seviyeleri gibi, tiroid fonksiyonları da östrojen, HCG, plasental laktojen, kortizol ve plasental insülin enzimi gibi çeşitli fizyolojik hormonlardan etkilenir(126-129). Gebeliğin ilk üç ayında artmış hCG seviyeleri, doğrudan tiroid bezinin uyarılmasına neden olur ve bu da TSH salgılanmasının azalmasına neden olur. Hipotiroidizm ve gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi tanımlayan mekanizmalar, hem açık hem de subklinik hipotiroidizmin insülin direncinde anlamlı derecede artışa yol açabileceğini gösteren çalışmalardan destek almaktadır. Bazı çalışmalar tiroid fonksiyonları ve GDM arasında ki ilişkiyi gösterse de, her iki hastalık arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.

Bizim çalışmamızda da ilk trimester tiroid fonksiyon testleriyle GDM arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. 2014 yılında Toulis Ka ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde, subklinik hipotiroidizm olan gebelerde, GDM insidansının kontrol grubuna göre 1,35 kat arttığı gösterilmiştir(129). 2016 yılında Shuai Yang ve arkadaşlarının 27513 gebe ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada 3697 kadın GDM tanısı almış ve TSH ve sT4 düzeyleri GDM tanısı alan kadınlarda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak tüm sonuçlar analiz edildiğinde yalnızca sT4 düzeyinin GDM için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(130). Çalışmanın bizim çalışmamızdan; retrospektif olması, tiroid fonksiyon testlerinin 9-13. haftalarda yapılmış olması, GDM taramasında 2 saatlik 75 gram OGTT kullanılmış olması ve çalışmanın Çin toplumunda yapılması gibi farklılıklar mevcuttur.

2018 yılında yayınlanan Shristi Rawal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya 2802 gebe dahil edilmiş ve çalışmaya dahil edilen gebelerin birinci ve ikinci trimester sT3, sT4, TSH seviyeleri ve sT3/sT4 oranları GDM tanısı alan ve GDM olmayan gebelerle karşılaştırılmıştır(131). Çalışmada birinci ve ikinci trimesterde sT3 ve sT3/sT4 oranlarının GDM ile ilişkili olduğu ancak ne birinci trimesterde ne de ikinci trimesterde sT4 ve TSH oranları ile GDM arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak daha önce sT3 ve GDM ilişkisini inceleyen iki prospektif çalışmada, gebeliğin erken dönemindeki sT3 düzeyleri ile GDM arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir(130, 132). Irk, etnik köken, GDM tanı kriterleri, tiroid hormonları için

popülasyona özel referans aralıkları da dahil olmak üzere demografik kompozisyonda ki farklılıklar nedeniyle çalışmaların sonucu farklı çıkmış olabilir.

2016 yılında James E. Haddow ve arkadaşları tarafından yayınlanan, Birleşik Devletlerde 1990-2002 yılları arası 15 merkeze başvuran 9351 ötrioid gebe ile yapılan FaSTER çalışmasında T4, TSH ve tirod antikorlarının gebeliğin 11-14. haftaları arasındaki düzeyleri ve 15-18,9 haftaları arasındaki düzeyleri GDM tanısı alan (272) ve GDM olmayan (9079) gebelerde karşılaştırılmıştır. Çalışmada anne ağırlığı ve yaşı ile sT4 düzeyleri arasında ilişki olduğu görülürken, TSH düzeyleri için aynı ilişki görülmemiştir. İkinci trimesterde sT4 düzeyleri ile GDM arasında ki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak birinci trimester sT4 düzeyleri ile GDM arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. sT4 düzeyleri ile GDM arasındaki ilişkinin gebelik ilerledikçe güçlendiği görülmektedir.

John Hopkins Hastanesi'nde 2005-2008 yılları arası başvuran 73 gebeye yapılan retrospektif bir çalışmada hipotiroidisi olan 56 gebe ile hipertirodisi olan 17 gebe karşılaştırılmış ve hipotiroidisi olan gebelerde GDM insidansı %14,3 iken hipertirodisi olan gebelerde GDM görülme sıklığı %5,8 olarak bulunmuştur(133).

Tiroid hormonları glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve yapılan çalışmalar göstermektedir ki tiroid fonksiyonları ile GDM arasında bir korelasyon vardır. Bununla beraber gebelikte evrensel tiroid taraması hala tartışmalıdır. Son ACOG önerilerinde yalnızca tiroid hastalığı riski yüksek olan kadınlara gebe kalmadan önce ya da gebeliğin erken döneminde tiroid taraması önerilirken Amerikan Tiroid Derneği ve Endokrin Derneği gebeliğin erken dönemlerinde tiroid taraması yapılması gerektiğini önermektedir. Tiroid fonksiyon testleri GDM'yi öngörmek için kullanılmasa bile bilinen tiroid hastalığı olan kadınlarda gebeliğin erken döneminde GDM taraması yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Gebeliğin erken döneminde tiroid hormonları ile GDM arasında ki ilişkinin anne ağırlığından bağımsız bir şekilde gösterilebilmesi ve hangi tiroid hormonunun GDM öngörüsüne katkı sağlayacağını belirlenmesi için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gebelik sırasında trofoblastlar tarafından üretilen PAPP-A 28. günden itibaren maternal kanda tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PAPP-A IGF (Insulin-like growth factor)'nin regülasyonunda rol oynamaktadır. IGF'nin glisemik kontrol

üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, PAPP-A ile glukoz düzeylerindeki korelasyon açıklanabilir. Ancak çalışmalar bu korelasyonun düzeyini tam olarak açıklamak için henüz yeterli değildir. Yapılmış olan birçok çalışmada gestasyonel diyabet gelişen gebeler sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında, ilk trimester anomali taramasında kullanılan biyokimyasal belirteçlerinden PAPP-A ve B-Hcg değerlerinin gestasyonel diyabet gelişen gebelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir(134-138). Bizim çalışmamızda PAPP-A, PAPP-A mom ve B-Hcg mom değerlerinde gestasyonel diyabet gelişen gebelerde ve sağlıklı gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yokken B-Hcg değerleri gestasyonel diyabet gelişen gebelerde sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü.

2015 yılında Queenie KY Cheuk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 520 gebe kadında ilk trimester PAPP-A ve B-Hcg düzeyleri gestasyonel diyabet gelişen ve sağlıklı gebelerde karşılaştırılmış, 169 gebe GDM tanısı almıştır(139). Çalışmanın sonucunda ilk trimester PAPP-A mom ve B-Hcg mom değerlerinin gestasyonel diyabeti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. İlk trimester serum belirteçleri 14. gebelik haftasından önce başvuran gebelerden alınırken GDM tanısı alan 169 gebenin 43'ü risk faktörleri nedeniyle ilk vizitte yapılan 75 gr OGTT ile 126 gebe ise 28-30. gebelik haftaları arası yapılan 2 saat 75 gr OGTT ile tanı almıştır. OGTT sonuçları 1999 Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine (2. saat kan glukozu $\geq 7,8$ mmol/L) göre yorumlanmıştır.

Syngelaki ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir diğer çalışmada 31225 gebe çalışmaya dahil edilmiş ve bu gebelerin 787'sinde GDM gelişmiştir(140). GDM gelişen gebelerde ve kontrol grubunda PAPP-A oranları karşılaştırılmış ve GDM gelişen gebelerde PAPP-A oranları daha düşük bulunmuştur. Ancak çalışmaya katılan gebelerin tamamına tanısal OGTT yapılmamış ve bazı gebelerde açlık kan glukozu ile GDM tanısı konuşmuştur.

Sweeting ve arkadaşları tarafından 2017 yılında 980 gebe ile yapılan çalışmada ise 248 gebe GDM tanısı almış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GDM tanısı alan gebelerde ilk trimester PAPP-A mom değerleri daha düşük bulunmuş ancak B-Hcg değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür(141). Sweeting ve arkadaşlarının çalışmasında GDM tanısında iki basamaklı yaklaşım uygulanmış ve tanı testi olarak 75 gr 2 saatlik OGTT yapılmıştır.

2018 yılında Donovan ve arkadaşları tarafından yapılan ilk trimester tarama belirteçleri ile GDM korelasyonunu içeren bir metaanalizde PAPP-A ile ilgili 13 çalışma ve B-Hcg ile ilgili 9 çalışma incelenmiş ve her iki belirteçinde GDM gelişen gebelerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür(142). B-Hcg ile yapılan 9 çalışmada çalışmalar arası heterojenliğe dair kanıt bulunmazken PAPP-A ile yapılan çalışmalarda çalışmalar arası yüksek bir heterojenlik olduğu görülmüş ancak çalışma popülasyonu, biyokimyasal test metodu, GDM tanı testleri ve tanı testlerinin zamanlaması dahil edildiğinde heterojenite azalmıştır.

İlk trimester tarama belirteçleri olan B-Hcg ve PAPP-A seviyelerinin gestasyonel diyabeti öngörmesi ve GDM saptanan gebelerdeki korelasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda dahil bu farklı sonuçların çeşitli açıklamaları vardır.

İlk olarak OGTT'nin yapıldığı zaman çalışmalar arasında farklı olmakla beraber, GDM tanısı konulurken bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi iki basamaklı tarama yapılırken, bazı çalışmalarda risk faktörü olan gebelerde tarama testi yapılmış, bazı çalışmalarda açlık kan glukoz düzeyi eşik değer üzerinde olan hastalara OGTT yapılmıştır. Çalışmalarda yapılan OGTT yöntemleri ve değerlendirme kriterleri birbirinden farklıdır. Aynı toplum içinde bile farklı kriterlerin kullanılması GDM prevalansını önemli ölçüde değiştirebilmektedir(143).

İkincisi çalışmalarda GDM tanısı konulan gebelerde ki GDM düzeyi aynı olmayabilir. Bazı gebelerde kan glukoz düzeyleri sadece diyet ve egzersizle kontrol edilebilirken, bazı gebelerde oral antihiperглиsemik ajanlarla, bazı gebelerde ise insülin ile kontrol edilebilmektedir. İnsülin ile tedavi edilen gebelerde GDM düzeyi daha ileri olabilir. Yapılan çalışmalarda insülin ile tedavi edilen, gestasyonel diyabeti olan hastalar, diyet ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında PAPP-A mom düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir düşüklük olduğu görülmüştür(144, 145). İnsülin ile tedavi edilen gestasyonel diyabet ile düşük PAPP-A düzeyleri arasında ki korelasyonun daha güçlü olduğu gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda GDM tanısı alan gebeler insülin ihtiyaçlarına göre sınıflandırılmamıştır. Çalışmamızda GDM tanısı alan gebelerde hastalığın ciddiyeti diğer çalışmalarda ki GDM tanısı alan gebelerden farklı olabileceği için sonuçlarımız diğer çalışmalardan farklı olabilir.

Ayrıca PAPP-A ve B-Hcg değerleri gebelik yaşı, maternal ağırlık, sigara gibi değişkenlerden etkilenmektedir(135, 146, 147). Farklı labarotuvlar PAPP-A ve B-Hcg için mom değerleri hesaplarken farklı değişkenler ile düzeltme yapmış olabilirler.

Tüm bu değişkenler ve çalışmalar arasında ki farklılıklar nedeniyle ilk trimester tarama belirteçleri olan PAPP-A ve B-HCG, gestasyonel diyabeti öngörmede yeteri kadar başarılı görünmemektedir. Daha geniş popülasyonlarda ve evrensel kriterler ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde diabetes mellitus tanısı ve izlemi için kullanılan HbA1c, son 2-3 aylık ortalama gliseminin göstergesidir ve gebelik sonuçlarına etkisi gösterilmiştir(148). Ancak gestasyonel diyabette kullanımı giderek daha fazla sorgulanmaktadır. 2016 yılında Kumru ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 423 gebe çalışmaya dahil edilmiş 38 gebe GDM tanısı almıştır(149). İlk trimester HbA1c sonuçları, GDM tanısı alan ve sağlıklı gebelerde karşılaştırılmış ve HbA1c'nin GDM için bir öngörü değeri olmadığı sonucuna varmışlardır. Agarwall ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HbA1c ile GDM arasındaki korelasyonu göstermiş ancak yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle HbA1c'nin GDM öngörüsünde faydalı bir belirteç olmadığını göstermişlerdir(150). Benaiges ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmaya 1995 gebe dahil edilmiş ve 152 gebe GDM tanısı almıştır(151). HbA1c konsantrasyonları ve GDM arasında ki korelasyon gösterilmiş olsa da düşük pozitif prediktif değerler nedeniyle HbA1c'nin GDM için öngörü değeri olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da GDM ile HbA1c arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiş ancak bir kestirim noktası hesaplanamamıştır. HbA1c, GDM tanısı konulmuş hastaların gliseminin kontrolünü takipte yararlı olabilir ancak mevcut veriler dahilinde GDM tanısında OGTT'nin yerini alabilecek bir ilk trimester belirteci değildir.

Ürik asit, pürin katabolizmasının oksidasyon aşamasının son ürünüdür. İnsülin direnci ve metabolik sendrom gelişimi için önemli bir belirteçtir. Yüksek ürik asit seviyeleri ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ürik asit seviyeleri erken gebelik döneminde gebelik öncesi değerlere yakındır. Ancak metabolik sendroma yatkın kişilerde, GDM gelişme riski arttığı gibi ürik asit seviyeleri de artabilir ve yüksek ürik asit seviyeleri GDM için prediktör olabilir. Gestasyonel diyabeti öngörebilmek için GCT ya da OGTT'ye alternatif olarak gebeliğin erken döneminde ürik asit seviyelerinin değerlendirilmesi son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır.

Rasika ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 70 gebe ile yapılan bir çalışmada yüksek serum ürik asit seviyeleri ve artmış GDM riski arasında lineer bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(152). Rasika ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde Laughon ve arkadaşları tarafından ilk trimester ürik asit seviyeleri ve GDM ilişkisini içeren bir çalışmada ürik asit seviyeleri ve GDM arasında ki ilişki gösterilmiştir(20). Ancak Laughon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ürik asit seviyeleri için 3,6 mg/dl kestirim noktası kabul edildiğinde, %9 gibi düşük bir pozitif prediktif değeri olması nedeniyle GDM öngörüsünde prediktör olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Ürik asit seviyeleri hastanın protein alımına, alkol kullanımına, azalmış atılım ya da artmış üretime bağlı değişebilmektedir. Ayrıca hastanın VKİ'si, yaşadığı toplum ve yaşam tarzının da etkisi düşünüldüğünde farklı popülasyonlarda ve bireyler arasında ürik asit konsantrasyonlarında farklılıklar olabilmektedir. Bizim çalışmamızda ilk trimester ürik asit seviyeleri ve GDM arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Güngör ve arkadaşlarının 112 gebe ile yaptıkları prospektif bir çalışmada ürik asit ile GDM arasında korelasyon saptanmamıştır(19). Maged ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ilk trimester ürik asit seviyelerinin GDM için öngörü değerinin olmadığı gösterilmiştir. İlk trimester ürik asit seviyelerinin GDM öngörüsünde faydalı bir belirteç olmadığını düşünmekteyiz ancak GDM gelişen hastaların yaklaşık %50'sinin yaşamın ilerleyen döneminde tip 2 diyabet gelişeceği düşünüldüğünde, tip 2 diyabet gelişecek hastalarda öngörü değeri olup olmadığının belirlenmesi için uzun dönem prospektif çalışmalar yapılabilir.

Kronik düşük dereceli inflamasyonun, tip 2 diyabette olduğu gibi GDM patofizyolojisinde de rol oynadığı bilinmektedir(153). Son yıllarda prokalsitonin, visfatin, omentin gibi belirteçlerin kronik düşük-dereceli inflamasyona katkılarını değerlendiren çalışmalar artmıştır. Ayrıca CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin insülin sinyal iletimini bozarak insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir.

Baldane ve arkadaşları tarafından 2018 yılında prokalsitonin ve GDM ilişkisini inceleyen bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak prokalsitoninin gestasyonel diyabetli hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Farklılık çalışma popülasyona bağlı gelişmiş olabilir. Prokalsitonin GDM öngörüsünde kullanılmak için faydalı bir belirteç olarak görülmesi de bu konuda daha geniş kitlelerde prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wolf ve arkadaşları tarafından GDM gelişen gebelerde ve sağlıklı gebelerde ilk trimester CRP düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada CRP düzeylerinin GDM gelişen gebelerde istatistiksel anlamlı olarak arttığı (3,1 mg/l- 2,1 mg/l; $p < 0,01$) gösterilmiştir(154). Ancak CRP düzeyleri normal gebelikte de artabilir ve yapılan çalışmada her ne kadar CRP ile GDM arasında bir korelasyon olduğu gösterilmişse de bir kestirim noktası belirlenememiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Corcoran ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise ilk trimesterter serum CRP düzeyleri ile GDM arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür(155). Serum CRP düzeylerinin GDM öngörüsünde kullanılacak faydalı bir belirteç olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Hasta sayısının sınırlı olması, GDM tanısı alan hastaların insülin ihtiyacına göre sınıflandırılmaması, ve gebelik sonuçlarının değerlendirilmemesi çalışmamızın önemli dezavantajlarıdır. Prospektif bir çalışma olması, birçok biyokimyasal belirtecin aynı anda değerlendirilmiş olması ise çalışmamızın artılarıdır. GDM öngörüsünde kullanılacak belirteçleri belirlemek için, prospektif ve hasta sayısının yüksek olduğu, benzer değişkenlerin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalara ise ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

GDM tanısı tek seferde yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi ile ya da iki basamakta yapılan, önce 50 gr tarama testi , testin pozitif gelmesi durumunda 100 gr oral glukoz tolerans testi ile 24-28. haftalarda yapılmaktadır. Ancak OGTT zaman alıcı, yoğun emek isteyen ve çoğu zaman gebeler tarafından çok iyi tolere edilemeyen bir testtir. Bu çalışmamızda gebeliğin ilk üç ayında GDM öngörüsünde kullanılabilecek belirteçleri inceledik.

1. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde maternal vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinin GDM gelişiminde majör bir role sahip olduğu gözükmemektedir.
2. Tiroid fonksiyon testlerin GDM'yi öngörmeye başarılı gözükmemektedir. Ancak gebeliğin erken döneminde tiroid hormonları ile GDM arasındaki ilişkinin anne ağırlığından bağımsız bir şekilde gösterilebilmesi ve hangi tiroid hormonunun GDM öngörüsüne katkı sağlayacağını belirlemek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.
3. Çalışmamızda PAPP-A mom, B-HCG mom ve PAPP-A değerleri ile arasında korelasyon saptanamazken, GDM tanısı alan gebelerde B-HCG değerleri istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde PAPP-A ve B-HCG, gestasyonel diyabeti öngörmeye yeteri kadar başarılı görünmemektedir. Daha geniş popülasyonlarda ve evrensel kriterler ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. HbA1c ile GDM arasında bir korelasyon olduğu görülmüş ancak bir kestirim noktası hesaplanamamıştır. HbA1c mevcut veriler dahilinde GDM tanısında OGTT'nin yerini alabilecek bir ilk trimester belirteci değildir.
5. İlk trimester ürik asit, prokalsitonin ve CRP seviyeleri ile GDM arasında bir korelasyon gösterilememiştir. İlk trimester ürik asit, prokalsitonin ve CRP seviyelerinin GDM öngörüsünde anlamlı olmadığını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Ignell C, Claesson R, Anderberg E, Berntorp K. Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(4):420-4.
2. Kosus A, Kosus N, Turhan NO. Gestational diabetes: comparison of the carpenter and the coustan thresholds with the new thresholds of Turkish women and implications of variations in diagnostic criteria. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):616-22.
3. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Guvendag-Guven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):246-9.
4. Oztas E, Ozler S, Ersoy E, Ersoy AO, Tokmak A, Ergin M, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzle-related protein-5 levels. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1515-9.
5. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1590-6.
6. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(4):307-12.
7. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.

8. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690-2.
9. Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, Giglia G, Dalla Barba B, Toniato R, et al. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2001;27(6):675-80.
10. Moon JH, Kwak SH, Jung HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, et al. Weight Gain and Progression to Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3548-55.
11. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
12. Agarwal MM, Punnose J, Dhath GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63(1):73-4.
13. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982-7.
14. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, Andrzejewska I, Hyde MJ, Gale C, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1045-51.
15. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 2017;40(5):679-86.
16. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1639-43.
17. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(3):183-91.

18. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3:24-34.
19. Gungor ES, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Relationship between serum uric acid, creatinine, albumin and gestational diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(8):974-7.
20. Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):402 e1-5.
21. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(3):307-15.
22. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S141-6.
23. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1209-14.
24. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S112-9.
25. Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract.* 1993;37(3):277-83.
26. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA.* 1982;248(8):949-52.
27. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B43-9.

28. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*. 1995;44(5):586-91.
29. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
30. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):576 e1-6.
31. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):409 e1-7.
32. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1227-33.
33. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012(210):1-327.
34. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL, Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):798-802.
35. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339-48.
36. Korgun ET, Celik-Ozenci C, Seval Y, Desoye G, Demir R. Do glucose transporters have other roles in addition to placental glucose transport during early pregnancy? *Histochem Cell Biol*. 2005;123(6):621-9.

37. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993;264(1 Pt 1):E60-7.
38. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):903-16.
39. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes.* 1991;40 Suppl 2:83-8.
40. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes.* 1990;39(7):865-70.
41. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes.* 2000;49(4):603-10.
42. Skolnik EY, Lee CH, Batzer A, Vicentini LM, Zhou M, Daly R, et al. The SH2/SH3 domain-containing protein GRB2 interacts with tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc: implications for insulin control of ras signalling. *EMBO J.* 1993;12(5):1929-36.
43. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J.* 1998;333 (Pt 3):471-90.
44. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S180-7.
45. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(4):259-70.

46. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-31.
47. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
48. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology*. 2005;146(8):3417-27.
49. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-13.
50. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137-43.
51. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev*. 2011;87(11):743-7.
52. Yura S, Sagawa N, Mise H, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):926-30.
53. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13(3):332-9.
54. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knofler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2120-4.
55. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species, cellular repair and risk factors in the onset of type 2 diabetes mellitus: review and hypothesis. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(2):241-59.

56. Ramirez I, Llobera M, Herrera E. Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism*. 1983;32(4):333-41.
57. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
58. Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. *Diabetes Care*. 1982;5 Suppl 1:24-37.
59. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116(7):895-900.
60. McIntyre HD. Discovery, Knowledge, and Action-Diabetes in Pregnancy Across the Translational Spectrum: The 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2018;41(2):227-32.
61. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):557-61.
62. Avalos GE, Owens LA, Dunne F, Collaborators AD. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change? *Diabetes Care*. 2013;36(10):3040-4.
63. . !!! INVALID CITATION !!! (63).
64. Moyer VA, Force USPST. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):414-20.
65. American Diabetes A. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S114-S9.

66. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):310-7.
67. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
68. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
69. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernandez-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(2):217-22.
70. Lanni S, Barrett D. The predictive value of the 1-h 50-g glucose screen for diagnosing gestational diabetes mellitus in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15(6):375-9.
71. Temming LA, Tuuli MG, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG. Diagnostic ability of elevated 1-h glucose challenge test. *J Perinatol.* 2016;36(5):342-6.
72. Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):564-8.
73. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S168-83.
74. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care.* 2002;25(9):1625-30.
75. Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):326-32.

76. Caissutti C, Khalifeh A, Saccone G, Berghella V. Are women positive for the One Step but negative for the Two Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(2):122-34.
77. Lowe WL, Jr., Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzinski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA.* 2018;320(10):1005-16.
78. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ, Holleman S, Allen SR. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1154-7.
79. Murphy NJ, Meyer BA, O'Kell RT, Hogard ME. Carbohydrate sources for gestational diabetes mellitus screening. A comparison. *J Reprod Med.* 1994;39(12):977-81.
80. Racusin DA, Antony K, Showalter L, Sharma S, Haymond M, Aagaard KM. Candy twists as an alternative to the glucola beverage in gestational diabetes mellitus screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):522 e1-5.
81. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes.* 1985;34 Suppl 2:119-22.
82. Pombar X, Strassner HT, Fenner PC. Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 2):825-9.
83. Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):333 e1-6.
84. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, Murphy HR. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG.* 2006;113(11):1329-32.

85. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):167-78.
86. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente Pde L. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2006;34(4):323-31.
87. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(11):2771-8.
88. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):9-14.
89. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):338-43.
90. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol.* 1994;83(6):918-22.
91. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics.* 2011;128(4):e848-55.
92. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.
93. Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR, Dodd JM. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial. *BJOG.* 2018;125(12):1558-66.

94. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780-6.
95. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
96. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol*. 2005;25(4):241-4.
97. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1237-41.
98. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(4):457-60.
99. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):576-81.
100. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-82.
101. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011;34(7):1660-8.
102. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165-S72.

103. American Diabetes A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
104. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32(6):996-1000.
105. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1015-22.
106. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3345-55.
107. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(2):415-9.
108. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:78-80.
109. Society of Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address pso. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):B2-B4.
110. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008(162):1-96.
111. Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1575-8.
112. Landi SN, Radke S, Engel SM, Boggess K, Sturmer T, Howe AS, et al. Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With

- Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr.* 2019;173(2):160-8.
113. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34 e1-7.
 114. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182488.
 115. Senat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(17):1773-80.
 116. Schwartz RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):583-8.
 117. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG.* 2017;124(4):669-77.
 118. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol.* 1996;13(5):293-6.
 119. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):364 e1-8.
 120. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, et al. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):978-86.

121. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*. 1996;276(18):1480-6.
122. Ryan EA, Al-Agha R. Glucose control during labor and delivery. *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):450.
123. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49.
124. Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R, Demirci O, Ozkoral A, Ardic C, et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1047-54.
125. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-65.
126. Fatima SS, Rehman R, Butt Z, Asif Tauni M, Fatima Munim T, Chaudhry B, et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2166-70.
127. Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis. *Diabet Med*. 2015;32(2):206-12.
128. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, Usluogullari AC, Usluogullari B, Celik A, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):792-5.
129. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;20(7):703-14.

130. Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4237-43.
131. Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, et al. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2447-56.
132. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4464-72.
133. Stohl HE, Ouzounian J, Rick AM, Hueppchen NA, Bienstock JL. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(11):1139-42.
134. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(7):505-8.
135. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000;107(10):1265-70.
136. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):937-40.
137. Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(2):155-8.

138. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-6.
139. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):30-8.
140. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(11):1485-9.
141. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, Ross GP, Kouru H, Williams PF, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2122-30.
142. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201319.
143. Tran TS, Hirst JE, Do MA, Morris JM, Jeffery HE. Early prediction of gestational diabetes mellitus in Vietnam: clinical impact of currently recommended diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2013;36(3):618-24.
144. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):340-7.
145. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, Cavagnoli C, Badulli C, Lovati E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(4):413-21.

146. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):523-8.
147. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-6.
148. Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: an epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(3):265-76.
149. Kumru P, Arisoy R, Erdogan E, Demirci O, Kavrut M, Ardic C, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at first trimester in low-risk pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(6):815-20.
150. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(12):1159-63.
151. Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, Mane L, Rodriguez M, Navarro X, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:85-91.
152. C R, Samal S, Ghose S. Association of Elevated first Trimester Serum Uric Acid Levels with Development of GDM. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):OC01-5.
153. Lekva T, Norwitz ER, Aukrust P, Ueland T. Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(4):26.
154. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(3):819-24.

155. Corcoran SM, Achamallah N, Loughlin JO, Stafford P, Dicker P, Malone FD, et al. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:7-12.



8. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Diyabetle Komplike Gebeliklerde 1986-1994 Yılları Arasında Kullanılan Sınıflama	4
Tablo 2. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012)	5
Tablo 3. Erken Dönemde Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Faktörleri(68).....	15
Tablo 4. OGTT yapılırken dikkat edilecek hususlar	17
Tablo 5. GDM tanısı için 100 gr- 3 saatlik OGTT eşik değerler.	18
Tablo 6. GDM tanısı için 75 gr-2 saatlik OGTT Tanı kriterleri	19
Tablo 7. GCT negatif ve GCT pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri.....	40
Tablo 8. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre GCT negatif ve GCT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi	42
Tablo 9. OGTT sonucu negatif ve pozitif gruplara göre olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri.....	44
Tablo 10. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre OGTT negatif ve OGTT pozitif grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi	46

9. ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Postpartum Tarama Sonuçlarının Yönetimi	37
Şekil 2. GCT negatif grup ile GCT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden dağılımı.....	41
Şekil 3. GCT negatif grup ile GCT pozitif grubun HbA ₁ C yönünden karşılaştırılması .	42
Şekil 4. OGTT negatif grup ve OGTT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden karşılaştırılması	43
Şekil 5. OGTT negatif grup ile OGTT pozitif grubun beden kütle indeksi yönünden dağılımı.....	45

EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İlk Trimesterde Gestasyonel Diyabetes Mellitus Öngörülebilir Mi?"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	254

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neşe YÜCEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
	- Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24	Tarih: 04.07.2018	Oturum: 2018/11						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Can ACIPAYAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
BASKAN Doç. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLI
Doç. Dr. Sezen KOCARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	DOĞUM İZİNİ
Doç. Dr. Mete GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gözde ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nağihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Ecz. Dilara Algül DÖRÜMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarlık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
S. Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DÖKÜMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERHVARSA)									

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

inci tez

ORIJINALLIK RAPORU

% 12	% 8	% 6	% 8
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Giresun Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
4	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	www.ihs.gov İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Adı : İnci
Soyadı : Hansu
Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş/ 1983
Eğitimi : 2008 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
2000 Kahramanmaraş Atatürk Kız Lisesi
Yabancı Dili : İngilizce