



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİMDALI**

**1.ve 2. TRİMESTERDE PROGESTERON  
TÜREVİ İLAÇ KULLANIMININ GESTASYONEL  
DİYABETES MELLİTUS OLUŞUMU VE GEBELİK  
SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ceyhan TAŞDELEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2017**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**  
**ANABİLİMDALI**

**1.ve 2. TRİMESTERDE PROGESTERON**  
**TÜREVİ İLAÇ KULLANIMININ GESTASYONEL**  
**DİYABETES MELLİTUS OLUŞUMU VE**  
**GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ceyhan TAŞDELEN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd.Doç.Dr.Cemile DAYANGAN SAYAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**  
**2017**

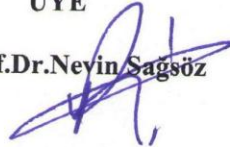
## TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Ceyhan Taşdelen'in "1. ve 2. trimesterde progesteron türevi ilaç kullanımının gestasyonel diyabetes mellitus oluşumu ve gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması " konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr.Ceyhan Taşdelen, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

**Tez Savunma Tarihi:10.03.2017**

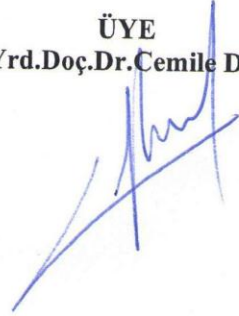
ÜYE

Prof.Dr.Nevin Sağsöz



ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Cemile D.Sayan



ÜYE

Doç.Dr.Mahmut Kuntay Kokanalı



## ÖNSÖZ

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ki asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Nevin Sağsöz, Yrd.Doç.Dr.Cemile Dayangan Sayan, Yrd.Doç.Dr.Zeynep Özcan Dağ, Yrd.Doç.Dr.Ö.Banu Tulmaç, Doç.Dr.Zehra Sema Özkan ile Tezimin yapım aşamasında desteğinden ve katkılarından dolayı tez danışmanı hocam Yrd.Doç.Dr.Cemile Dayangan Sayan'a; tüm asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardımlarıyla iş ortamını güzelleştiren ve kolaylaştıran çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr.Murat Bulank, Dr.Şükürü Bakırcı, Dr.Sabri Kurtay, Dr.Funda Erdoğan, Dr.Demet Demiray, Dr.Eren Pek, Dr.Onur Coşkun ve Dr.Osman Yeğen'e, servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personeline; ve her türlü manevi desteğini esirgemeyen sabır gösteren eşime En içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Ceyhan Taşdelen*

## KISALTMALAR

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

PGDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

BMI: Vücut kitle indeksi

AKŞ: Açlık kan şekeri

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

BPD: Biparyetal çap

HC: Baş çevresi

AC: Karın çevresi

FL: Femur uzunluğu

AFI: Amniotik sıvı indeksi

TFA: Tahmini fetal ağırlık

G: Gravida: Gebelik sayısı

P: Parite: Doğum sayısı

A: Abortus sayısı

APGAR 1: Bebeğin doğum sonrası 1. Dakika iyilik hali

APGAR 5: Bebeğin doğum sonrası 5. Dakika iyilik hali

LGA: Large for Gestational Age (Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı)

SGA: Small for Gestational Age (Gebelik haftasına göre az doğum ağırlığı)

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji)

ADA: American Diabetes Association (Amerika Diyabet Cemiyeti)

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

HPL: Human plasental laktojen

HCG: Human koryonik gonadotropin

IADPSG: Uluslararası Diabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

Progestan: Naturel Mikronize Progesteron+ Titanyum dioksit (dozlar)

Prodynex: Progesteron + Benzil alkol + Etil oleat (dozlar)

Prolutan depot: Hidroksiprogesteron kaproat (dozlar)

## ÖZET

**Amaç:** 01.01.2014-01.04.2016 tarihleri arasında kliniğimizde Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı almış olup 1. ve 2. trimesterdeki gebelik haftalarında progesteron kullanmayanlar ile en az 1 ay progesteron kullananların kullanım şekilleri, kullanım dozları, kullanım süreleri ve gebelik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmaya, 17-46 yaş arasında, gebeliğinin erken döneminde progesteron tedavisi almış olan veya olmayan ama sonrasında GDM tanısı almış olan toplam 373 hasta alındı. Hastalar 2 farklı gruba ayrıldı ve insülin kullanıp kullanmama, progesteron türevi ilaç kullanıp kullanmama, kullanılan progesteron türevi ve kullanmamasına göre birbiriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların %9 u 29.haftada ,%2.9 u 28.haftada %14.8 i 27.haftada %16.6 sı 26.haftada %33.2 sı 25.haftada %28.5 ide 24.haftada GDM tanısı almıştı. Gruplar arasında doğum haftası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine gruplar arasında hasta kilosuna açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında HC,AC,FL,TFA,AFI açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların %16.9 u gebeliklerinde insülin tedavisi almak zorunda kalmış.%83.1 i diyetle regüle olmuşlardı. Progesteran türevi ilaç kullanmayan grup ile progesteran,progynex, prolutan kullanan gruplar arasında OGGT 0, OGTT 1,OGGT 2. saat ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır( $p>0.05$ ).

**Tartışma:** Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransıdır. Gebeliğin seyri esnasında anne karnındaki fetusun gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glukoz metabolizmasında en önemli değişiklik artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla

oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren rastlanmaktadır. Bu nedenle tüm gebelere 24. Haftadan itibaren 75gr OGTT yaptırılmalıdır.

Abortus imminens ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği obstetri pratiğinde uzun süredir yaygın olarak kullanılmakta olan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ayrıca son zamanlarda özellikle son dekatta preterm eylemin önlenmesinde progesteron tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. Ancak yapılan pek çok çalışmada progesteron kullanımının, insülin duyarlılığını azalttığı, gebelikte GDM sıklığını arttırdığı, gebelik öncesi dönemde de tip 2 DM sıklığını arttırdığı saptanmıştır.

Gebelikte sentezlenen çeşitli hormonlar örneğin Östrojen, plasental laktojen ve human koryonik somatomotropin ve progesteron, insülin direnci gelişiminden ve hiperglisemiden sorumludur. Özellikle 17 hidroksi progesteron kaproatın insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.

Ancak biz yaptığımız çalışmada progesteron kullanımının 75 gr OGTT değerleri ve gebelik sonuçları açısından anlamlı fark oluşturmadığını tespit ettik.

**Sonuç:** Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada, progesteron türevi ilaç kullanımı ile 75 gr OGTT değerleri ve gebelik sonuçları açısından anlamlı fark oluşturmadığını tespit ettik. Ayrıca tüm progesteron kullanımlarının da GDM tanısı almış olan hastalarda insüline geçişte etkisinin olmadığı sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:**diabetes mellitus, progesteron, gebelik, insülin

## ABSTRACT

### EFFECTS OF PROGESTERONE DERIVATE DRUG USE IN 1. AND 2. TRIMESTERE ON GESTATIONAL DIABETES MELLITUS FORMATION AND PREGNANCY OUTCOMES

**Objective:** The aim of this study is compare usage patterns, usage doses, duration of use and pregnancy outcomes of patients who did not use progesterone during 1 and 2 trimester with patients who use progesterone for at least 1 month between 01.01.2014-01.04.2016 in our clinic. All patients were diagnosed with gestational diabetes.

**Methods:** A total of 373 patients with or without progesterone therapy in early period of pregnancy, then received GDM diagnosis were included. Patients were divided 2 groups and compared for whether or not use insulin, progesterone derivate drugs and used progesteron derivate.

**Results:** GDM diagnosis rates according to pregnancy week are as follows: 9% in 29th week, 2.9% in 28th week, 14.8% in 27th week, 16.6% in 26th week, 33.2% in 25th week, 28.5% in 24th week.

There was no statistically significant difference between the groups for week of birth. Also, mean patient weight not differ significantly between groups ( $p > 0.05$ ).

There was no significant difference between the groups in terms of HC, AC, FL, TFA, AFI ( $p > 0,05$ ).

16.9% of the patients had to take insulin therapy in their pregnancies, 83.1% were regulated with the diet.

The group with using progestin, progynex and prolutan not differ significantly from group without progestan derivate drugs in terms of mean OGTT 0, 1 and 2 hours values ( $p > 0.05$ ).

**Discussion:** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder in which organs are exposed to hyperglycemia for a long time due to insulin deficiency or insulin insensitivity of tissues. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is the first glucose intolerance that occurs during pregnancy or is diagnosed during pregnancy for the first time. During the course of pregnancy, the most important change in glucose



metabolism towards the development of the fetus is the tendency to hyperglycemia in order to meet the increased energy need. Sometimes, this tendency can lead to the development of DM if it reaches pathological levels. Hyperglycemia can be found in every period of pregnancy but mostly starts in 24th week. Therefore, 75 g of OGTT should be carried out in the 24th week of all the pregnancies.

Progesterone supplementation has long been a widely used treatment option in the practice of obstetrics in the treatment of abortus imminence and recurrent pregnancy losses. In addition, especially in the last decade recent studies have shown the efficacy of progesterone treatment on prevention of preterm labor. However, many studies have revealed that the use of progesterone decreases insulin sensitivity, increases GDM frequency in pregnancy, and increases type 2 DM frequency in pre-pregnancy period.

Various hormones synthesized in pregnancy, such as estrogen, placental lactogen and human chorionic somatomammotropin and progesterone, are responsible for the development and hyperglycemia. In particular, 17 hydroxyprogesterone caproate has been shown to reduce insulin sensitivity.

However, in our study, we found that the use of progesterone did not make a significant difference in terms of 75 g OGTT values and pregnancy outcomes.

**Conclusion:** In the present study, we found that the use of progesterone-derived drugs did not make a significant difference in terms of 75 g OGTT values of and pregnancy outcomes. We also found that all use of progesterone was not associated with insulin resistance in patients with GDM.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Progesteron, pregnancy, insulin

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	3
KISALTMALAR .....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	7
İÇİNDEKİLER .....	9
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	11
2.GENEL BİLGİLER .....	15
2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı .....	15
2.2.Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler.....	15
2.2.1.Gebelikte glukoz metabolizması.....	15
2.2.2.Gebelikte insülin duyarlılığı.....	16
2.2.3.Gebelikte insülin direncinin nedenleri .....	16
2.2.4.Gebelikte lipid metabolizması.....	18
2.2.5.Gebelikte hormonların metabolik etkileri .....	18
2.3.Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) .....	21
2.3.1.Pregestasyonel DM' nin Anne ve Fetusta yarattığı sorunlar .....	22
2.4.Gestasyonel Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi.....	22
2.4.1.GDM'de insülin salınımı.....	22
2.4.2.GDM gelişiminde insülin direnci.....	23
2.4.3.Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması .....	25
2.4.4.Risk faktörlerinin değerlendirilmesi .....	26
2.4.5.Laboratuvar tarama yöntemleri .....	26
2.4.6.Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Tanısal Testler.....	27
2.5.ABORTUS .....	31
2.5.1. Abortus İmminens .....	31
2.5.2.Abortus İncipiens.....	32
2.5.3. Abortus inkompletus .....	32
2.5.4.Abortus kompletus .....	33
2.5.5.Missed Abortus .....	33
2.5.6.Habitüel Abortus .....	34
2.5.7.Provoke (İndüklenmiş) Abortus.....	35
2.6.PROGESTERON .....	35
2.6.1.PROGESTERON RESEPTÖRÜ .....	37

3. MATERYAL VE METOD .....	41
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	41
3.2.Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	41
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA .....	54
6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR .....	60



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak farklı klinik durumlarla karşımıza çıkar (1). DM, insanlarda en sık rastlanan metabolik hastalıktır ve değişik popülasyonlarda yaklaşık % 2-8 arasında bildirilmektedir ve bu oran her geçen yıl daha da artmaktadır. Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet, %0.5'i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (2-3).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransıdır (1). Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında ilk defa farkedilen veya başlayan değişken şiddette karbonhidrat intoleransı olarak da tanımlanır (4,5). Gestasyonel diabetlide gebelik öncesinde diabet yoktur (8). Gebeliğin seyri esnasında anne karnındaki fetusun gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glukoz metabolizmasında bir takım değişiklikler olur. Bu değişikliklerden en önemlisi artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren rastlanmaktadır. Bu da insülinin kan glukozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan human plasental laktojen (HPL)'in bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır (6,7). Önce annenin daha sonra fetusun hiperglisemisi ile fetal hiperinsülinemi ve makrozomi tablosu yanı sıra akciğerlerde respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi klinik tablolar oluşturabileceğinden GDM anne sağlığı ve fetus hayatı için 24. gebelik haftasından itibaren kontrol edilmesi gereken bir metabolik bozukluktur (8,9). Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet, %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (10). Diyabetle komplike olmuş gebelikler normal gebe grubuna göre birtakım maternal ve

fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60' lar gibi çok yüksek oranlarda seyretmekteydi. 1920' lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla bu oranlar oldukça düşmüştür. Buna rağmen hala bazı komplikasyonlara bu gebelerde daha sık rastlanılmaktadır (6). Bütün gebe kadınlar glikoz intoleransı yönünden taranmalıdır. Çünkü araştırmalar, klinik özellikler veya geçmiş obstetrik hikayeye dayanan selektif taramaların yetersiz olduğunu göstermiştir. Tüm Gebelere 24.-28. haftalar arasında, 1 gecelik açlığı takiben 75 gr OGTT yapılmalıdır.

Progesteron, gebeliğin implantasyonu ve daha sonra gelişmesi için yeterli miktarda salgılanması gereken ve başlangıçta corpus luteumdan salgılanan steroid yapıda bir hormondur. Erken gebelikte 7-9. Haftalarda plasenta bu görevi devralana kadar corpus luteumun progesteron salgısı yapıcı etkisi gebeliğin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir ve ismi bu görevinden türemiştir. Pregestational steroidal ketone- Corpus luteum hasarı yada bir progesteron reseptör antagonistinin kullanılması 7.gebelik haftasından önce abortusu indükler(11-12). Bundan yola çıkarak abortus imminens tedavisinde ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği obstetri pratiğinde uzun süredir yaygın olarak kullanılmakta olan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ancak abortus riskini azaltmak için progesteron kullanımı tartışmalıdır. 421 hastayı kapsayan 4 randomize çalışmanın metaanalizinde progesteron tedavisi alan hastalarda spontan abortus riski tedavi almayan yada plasebo tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (13).

5 randomize çalışmayı kapsayan başka bir metaanalizde 660 abortus imminens hastası incelenmiş, progesteron desteği alan hastalarda plasebo tedavi alan yada tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede abortus riskinin azaldığı tespit edilmiştir (14).

Bu metaanalizlerin sonuçları ümit verici gibi gözükse de çalışmalara dahil edilen hasta sayılarının düşük olması ve zayıf metodolojik kalite nedeni ile bu analizler yetersiz görünmektedir. Ayrıca birçok erken gebelik kaybının etyolojisinde genetik anormallikler olduğu düşünülecek olursa progesteron türevlerinin abortus imminens tedavisinde kullanımının önerilmesi tartışmalarının devam etmesi kaçınılmazdır. Ancak son zamanlarda preterm eylemin önlenmesinde progesteron tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. Progesteronun uterin

sakinliğin devam etmesinde önemli olduğu görülmektedir, ancak mekanizma açık değildir (15-17).

Progesteron tedavisinin preterm doğumu önlemedeki etkinliği hasta seçimi ve progesteronun formulasyonu, dozu ve yoluna bağlıdır (18-19).

Hidroksiprogesteron kaproat (i.m.), natürel yada mikronize progesteron vajinal jel yada oral progesteron türevleri tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ve preterm eylem profilaksisinde progesteron kullanım yaygınlığı artacak gibi gözükmektedir. Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda progesteron kullanımının GDM tanı insidansını arttırdığı görülmüştür.

Thaddeus P.Waters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; her birinde daha önceden preterm eylem öyküsü bulunan ve gebeliğinde haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat ile tedavi edilen 110 hasta ile her bir hasta için 3 yani toplam 330 kontrol grubu hastanın anormal glukoz sonucu çıkma oranları ve gestasyonel diyabet insidansları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda; 17 $\alpha$ -hidroksi progesteron kaproat ile tedavi edilen hastalarda anormal glukoz sonucu çıkma olasılığının ve gestasyonel diyabet insidansının, kontrol grubuna göre total olarak ve ayrı ayrı her BMI kategorisinde daha fazla çıktığı tespit edilmiştir (20).

Cynthia Gyamfi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (21) 463 kadın, tekil gebeliklerde rekürren preterm eylemi önlemek amacıyla, gebeliğin 16 hafta ile 20 hafta 6 gün arasında başlayıp 36 hafta 6 güne kadar devam eden haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alması ve daha önceden en az 1 spontan preterm eylem hikâyesi bulunması açısından placebo'lar ile 2:1 oranında randomize edilerek yer almıştır. 661 hasta ise çoğul gebeliklerde preterm eylemi önlemek amacıyla 16 hafta ile 20 hafta 6 gün arasında başlayıp 34 hafta 6 güne kadar devam eden haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alması açısından placebo'lar ile rastgele randomize edilerek yer almıştır. Bu çalışmaya göre; haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alan hastalarda gestasyonel diyabet insidansı tekil gebeliklerde %5,4 bulunurken, çoğul gebeliklerde ise %7,4 placebo grubunda gestasyonel diyabet insidansı ise; tekil gebeliklerde %4,7 bulunurken, çoğul gebeliklerde ise %7,6 şeklinde bulunmuştur. Bu sonuçların ışığında bu çalışmaya göre; haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alan hastalarda gestasyonel diyabet insidansının anlamlı ölçüde artmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma, 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat'ın, 28. gebelik haftasından önce tanısı konulan bir gestasyonel diyabetle ilişkili olmadığını, 17 $\alpha$ -

hidroksiprogesteron kaproat ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkinin direkt olarak değil ancak pre-gestasyonel BMI, çalışma tipi (tekil/çoğul) ve anne yaşına bağlı olarak açıklanabileceğini göstermektedir (21).

Andrei Rebarber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22) rekürren preterm eylemi önlemek amacıyla profilaktik olarak haftalık 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alan hastalar ile almayan hastaların gestasyonel diyabet insidansındaki değişiklikleri saptamak ve karşılaştırmak amacıyla, ayaktan muayene yapan bir perinatal servisteki hastaları baz alarak yapılan bir retrospektif çalışma sonucunda 35 haftadan küçük gebeliklerde spontan rekürren preterm eylem insidansı açısından; 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alan ve almayan hastalar arasında belirgin bir fark saptanmamış olmasına rağmen (tedavi alanlarda %12,4 iken almayanlarda %9,6), 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat enjeksiyon tedavisi alan hastalarda gestasyonel diyabet insidansı %12,9 tespit edilmiş, almayan hastalarda %4,9'da kalmıştır. Sonuç olarak, özellikle hastaların fazla kilolu ve obez olmasının, bunun yanında da sigara kullanımı ve preterm eylemi önlemek amaçlı betamimetik tokolitik kullanımının gestasyonel diyabet riskini hâlihazırda arttığı, ancak 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat kullanımının da bu risk artışında bağımsız olarak rolü olduğu saptanmıştır (22).

Sonuç olarak abortus imminens tanısı ile 1. ve 2. Trimester gebeliklerde progesteron türevlerinin yaygın olarak kullanılıyor olması ve preterm eylemin önlenmesinde giderek artan yaygınlıkta kullanılacak gibi gözükmesi nedeni ile biz bu çalışmada kliniğimizde Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı almış olup 1. ve 2. trimesterdeki gebelik haftalarında progesteron kullanmayanlar ile en az 1 ay progesteron kullananların kullanım şekilleri, dozları ve sürelerinin gebelik sonuçları ile karşılaştırmayı ve progesteron türevlerinin yaygın olarak kullanımının gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış olan hastalarda gebelik sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı**

Gestasyonel Diabetes Mellitus, ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (23).

Tanı amaçlı kullanılan testlere ve bu testlerde kullanılan tanı kriterlerine göre gestasyonel diabet insidansı etnik farklılıklara göre değişkenlik göstermekte ve insidansı yaklaşık olarak %2-8 arasında görülmektedir (24-25). Toplumda obesite prevalansının ve doğurganlık yaşının giderek artması ile GDM insidansı artmaktadır(26-27).

### **2.2.Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler**

#### **2.2.1.Gebelikte glukoz metabolizması**

Gebeliğin ilk aylarında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta  $\beta$ -hücre hiperplazisi olur. Bu nedenle de glukozu karşı oluşturan insülin cevabı artar. Glukozun periferik tüketiminin artışı, annede açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Ayrıca, plazma volümünün artışına bağlı dilüsyonel etki de bu düşüşe katkıda bulunur. Bu yüzden ilk trimesterde sıklıkla ‘‘hipoglisemi atakları’’ görülür. Bu aylar genellikle protein katabolizması ve glukoneogenezisin arttığı devre olup, anabolik fazdır(28). Gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte pankreas  $\beta$ -hücre insülin salınımı giderek artar. İnsülin salınımindaki bu artışın gebeliğe bağlı birincil bir olay mı yoksa gebelikte ortaya çıkan insülin direncine yanıt olarak mı oluştuğu bilinmemektedir. Pankreas  $\beta$ -hücre kütlelerinde sadece %10-15 oranındaki artış gebe olmayanlara kıyasla  $\beta$ -hücre insülin salınımindaki 2-3 katlık artışı açıklamamaktadır. Bu bulgular gebelikte meydana gelen değişikliklerin  $\beta$ -hücre yanıtını da arttırdığını desteklemekle birlikte bu artışın hangi mekanizmayla olduğuna ait bilgiler oldukça sınırlıdır.

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan Human Plasental Laktojen (HPL),



plasenta kütlesi ile birlikte gebelik ilerledikçe artar. Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. HPL artışıyla birlikte lipoliz de artar. Böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. Glukoz daha çok fetüs için rezerve edilirken; yağlar anne için kullanılır. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, kortizol, progesteron ve prolaktin insüline duyarlı olan hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin daibetojenik bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (29).

Normalde gebelik sürecinde, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci durumu mevcuttur. Yemek öğünlerini takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da, yemek sonrası insülin yanıtlarında gebelik öncesi döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur.

Sonuç olarak; gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonunun değişmesi glikojen/insülin oranının değişmesi, plasental hormonların insülin direncini arttırması, periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması ve proinsülin salgısının artması ile diabete yatkınlık oluşur.

### **2.2.2.Gebelikte insülin duyarlılığı**

Gebelikte insülin duyarlılığı azalmaktadır. Erken gebelik döneminde zayıf hastalarda maternal insülin duyarlılığı %10 azalmaktadır, ayrıca GDM gelişen obez hastalarda gebelik öncesi dönemde de insülin direncinin olduğu gösterilmiştir (30). Gebelik ilerledikçe periferik insülin duyarlılığı giderek azalır. İnsülin duyarlılığın farklı yöntemlerle değerlendirildiği bütün çalışmalarda gebeliğin son dönemlerinde insülin duyarlılığının %33-78 oranında azaldığı bildirilmiştir. Gebelikte insülin duyarlılığındaki bu kadar derin bir azalış Tip II DM’u olan hastalardaki orana yaklaşmaktadır. Bunun yanı sıra gebelikte plasenta ve fetus tarafından insüline bağımlı olmayan glukoz tüketimi insülin duyarlılığındaki azalmanın ölçülen düzeylerin de üstünde olduğunu düşündürmektedir (31).

### **2.2.3.Gebelikte insülin direncinin nedenleri**

Gebelikte insülin direncine neden olan fizyolojik faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan birçok hormon ve sitokin gebelikte insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelik ilerledikçe gelişen insülin direncine paralel olarak fetoplental dokulardan hormon yapımının ve maternal dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarının artışı, *in vitro* deneylerde gebelik hormonlarının dokularda insüline bağımlı glukoz alımını azaltması insülin direnci gelişiminde gebelikte artan bazı hormon ve sitokinlerin sorumlu olduğunu desteklemektedir. İnsan plasental laktojeni, insan plasental büyüme hormonu (hPGH), progesteron, östrojen, insan koryonik gonadotropin, prolaktin, kortizol, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ ) ve leptinin insülin direnci ile ilişkili olan hormon ve sitokinler olduğu düşünülmektedir. Maternal dolaşımda HPL gebelik süresince yaklaşık 30 kat artar. Bu plasental hormonun insülin direncine sebep olan en önemli faktör olduğu düşünülmüş, ancak bu hormonun insülin direncinden çok pankreas  $\beta$ - hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir(32). Son zamanlarda hPGH'nun iskelet kasında, insülin reseptöre bağlanmasından sonraki hücre içi sinyal iletiminde yer alan PI-3'ün (fosfatidilinositol-3), p85 $\alpha$  alt ünitesinin ekspresyonunu arttırarak sinyal iletimini bozduğu, bunun da insülin direnci mekanizmasında yer aldığı gösterilmiştir(33).

Son dönemde yapılan çalışmalar adipokin olarak bilinen leptin, adiponektin, resistin ve TNF- $\alpha$  gibi faktörlerin gebelikte insülin direnci gelişiminde yer aldığını desteklemektedir. TNF- $\alpha$ 'nın obezite, yaşlanma, sepsis gibi birçok durumda insülin direnci gelişiminde yer aldığı gösterilmiştir(31).

TNF- $\alpha$  yağ hücreleri, fibroblast ve makrofajlardan salgılanan, gebeliğin ilerlemesi ile birlikte plasentadan salgılanarak büyük oranda maternal dolaşıma geçen bir sitokindir. Obesitede meydana gelen hiperinsülineminin dolaşımda bulunan TNF- $\alpha$  düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalarda, iskelet kası ve yağ hücre kültürlerinde TNF- $\alpha$ 'nın insülin reseptör sinyal iletimini bozduğu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$ , insülin reseptör otofosforilasyonunu bozarak insülin reseptör substratı-1'in serin fosforilasyonu arttırarak insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki basamaklarda sinyal iletimini bozduğu gösterilmiştir(34).

Gebelikte insülin direncine neden olabilecek değişimlerden biri de insülin reseptör substratı-1 protein ekspresyonunun gebe olmayanlara göre anlamlı olarak azalması olabilir (35).

Gebelikte yağ dokusunda hücre çoğalması, insülin duyarlılığı ve lipid depolanmasını düzenleyen birçok genin transkripsiyonundan sorumlu olan PPAR- $\gamma$  (peroksimaz proliferatör- aktive reseptör gama) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. PPAR- $\gamma$  yağ dokusunda önemli bir düzenleyici faktör olmasının yanında sistemik insülin duyarlılığının düzenlenmesinde de etkilidir. GDM'de normal glukoz toleransına sahip gebelerde yağ hücrelerinde PPAR- $\gamma$  mRNA ve protein düzeylerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre %40-50 oranında daha az olduğu gösterilmiştir. Gebelikte PPAR- $\gamma$  ekspresyonundaki baskılanmanın gebelikte artan inflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  veya hPGH tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir(36).

#### **2.2.4.Gebelikte lipid metabolizması**

Gebelikte lipid metabolizması yeniden düzenlenir. Değişiklikler ilk trimesterde anabolik yağ depolanmasına, glukoz ve aminoasitlerin fetal kullanımının hızlanmasına yol açar. Terme yakın dönemde ise maternal yağ dokusu katabolizması başlar.

Erken gebelikte glukozun yağ hücrelerine geçişi ve artmış yağ sentezi, lipolizin engellenmesi ve yağ hücre hipertrofinde insülin öncü bir rol oynar. Gebeliğin geç dönemlerinde HPL'nin yüksek konsantrasyonları insüline zıt bir etki göstererek lipolizi uyarır. Gebelikte lipid metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum trigliserid düzeylerindeki artıştır. Son trimesterde olan hipertrigliseridemi öncelikle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar(37-38).

Lipid seviyelerindeki değişiklikler, diabette karbonhidrat intoleransında heterojenite sebebi ile her hastada farklı olmaktadır. Hiperlipidemi; çevre, genetik zemin ve diabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik bir artış izlenir. Bu durum, heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direnci, obesite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak diabetik gebede metabolik stresi daha da arttırır(39-40).

#### **2.2.5.Gebelikte hormonların metabolik etkileri**

### **2.2.5.1.Human plasental laktojen (HPL veya koryonik somatomammotropin):**

Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen HPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son trimesterde gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda HPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde HPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine HPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile HPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (44).

### **2.2.5.2.Östrojen ve Progesteron**

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci trimesterden itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (45). Östrojen de benzer şekilde 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80 - 95' ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri birbirine zıt yöndedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından arttırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (46).

### **2.2.5.3.Human koryonik gonadotropin**

İlk trimesterde başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve sona doğru daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir.

Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncülerinden pregnolon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte olup karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (44).

Diğer hormonlar:

#### **2.2.5.4.Glukagon**

Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık söz konusudur. Bütün bu değişikliklerin diabete eğilim yaratacak bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (47).

#### **2.2.5.5.Prolaktin ve Büyüme hormonu (GH)**

Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemisi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasına neden olmuştur (48). GH düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonun glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

#### **2.2.5.6.Glukokortikoidler**

Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (49). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'nin etkileri baskın iken, HPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak son trimesterde tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır (50)

### **2.3.Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM)**

Tip I ve Tip II DM' un görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikte gözlenen DM' un % 90'ı GDM' dir. Kalan %10 PGDM' dir. Bunların da %8'i Tip II DM, % 2 Tip I DM' dir. Müzmin bir metabolik hastalık olduğundan, kronik hipertansiyon, nefropati, retinopati gibi uzun dönem sorunlar hem gebeliğin hem de hastalığın seyrini kötü etkiler. Kronik hipertansiyon süper empoze preeklamsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür, mikroalbuminüri artmış preeklamsi ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca gebelikte nefrotik sendroma ilerleyebilir ve oluşan böbrek hasarı preterm doğuma ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği ise diyaliz yapılsa da kötü seyrlidir. Bu grupta gebelik öncesi değerlendirme ve tedavi ile erken gebelik sorunları azaltabilmektedir (41).

PGDM'de kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü çok önemlidir. Diyabetiklerde sıkı glukoz kontrolünün DM' un uzun dönem komplikasyonlarına etkisini araştıran Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)) tarafından yapılan bir klinik

çalışmada Tip I DM'lu alt gruptan gebe kalanlar olunca sıkı glukoz kontrolü yapılan ve konvansiyonel tedavi verilen iki grup randomize edilip karşılaştırılmış. Sonuçta sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta konjenital malformasyonlar ve erken gebelik kayıplarının, toplumla aynı oranlarda, insülin tedavisi alan gruba göre daha az görüldüğü izlenmiştir (42). Ancak gebeliğin ilerleyen dönemleri için iki grup arasında anne ve yenidoğan sorunlarının farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip II DM' lu hastalar için benzer bir araştırma yapan İngiltere Diyabet Koruma Çalışma Grubu (The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (UKPDS)) ilk üç aydaki gebelik sorunlarının glisemi kontrolü ile sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir (43).

### **2.3.1.Pregestasyonel DM' nin Anne ve Fetusta yarattığı sorunlar**

#### **İlk Trimester (Pregestasyonel DM)**

- Spontan Abortus -Konjenital malformasyonlar
- Ketoasidoz -Hipoglisemi

#### **İkinci ve üçüncü Trimester (Pregestasyonel DM ve GDM)**

- Ketoasidoz -Hipoglisemi
- Albuminüri, Nefrotik Sendrom -Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon
- Preeklampsi -Polihidramniyos
- Preterm doğum -LGA, SGA
- Ani fetal kayıplar -intrauterin gelişme geriliği
- Makrozomi -Artmış sezaryenle doğum

#### **Neonatal komplikasyonlar**

Makrozomi		LGA Gelişme Geriliği
GA Preterm doğum		Konjenital malformasyo
Respiratuar distres sendromu (RDS)	Hipoglisemi	Yeni doğan sarılığı
Polisitemi	Hipokalsemi	

### **2.4.Gestasyonel Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi**

#### **2.4.1.GDM'de insülin salınımı**

Gestasyonel diabetes mellitusun, tip II diabete benzer şekilde, kronik insülin direnci zemininde gelişen yetersiz insülin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

GDM'de insülin salınımını inceleyen az sayıda çalışma vardır, bu nedenle yetersiz insülin salınımı ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır(31,51).

GDM'de intravenöz glukoz verilmesine akut insülin cevabı ile değerlendirilen pankreas  $\beta$ - hücre fonksiyonu, normal glukoz toleransına sahip hastalara benzer şekilde erken gebelik döneminde insülin salınımında hafif bir yükselme, geç gebelik döneminde insülin duyarlılığı azaldıktan sonra yine devam eden büyük bir artış şeklindedir. Bununla birlikte  $\beta$ -hücre insülin sekresyonu, dokularda oluşan insülin direnci nedeniyle normal glukoz seviyesinin sağlanmasında yetersiz kalmaktadır(30). GDM ve normal glukoz toleransına sahip hastalar, gebelikte oluşan insülin direncine  $\beta$ -hücre cevabı açısından karşılaştırıldığında, GDM saptanan hastalarda rölatif olarak gebelik süresince %41, gebelik sonrasında ise %50 oranında pankreas  $\beta$ -hücre disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir(52,53).

GDM'de pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğu ve kronik insülin direncinin birlikteliği, insülin direncinin  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğunun sebebi olabileceğini ve GDM gelişen hastalarda altta yatan asıl nedenin hastada gebelik öncesi dönemde de var olan insülin direnci olduğunu düşündürmektedir. TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) çalışmasında, GDM saptanan hastalar gebelik sonrası insülin direncini azaltmak amacıyla tiazolidinedion verilerek plasebo alan kontrol grubuyla karşılaştırılmış, tedavi alan grupta %55 oranında diabet gelişiminin önlenildiği görülmüştür(54). Ayrıca tedavi alan grupta endojen insülin ihtiyacındaki azalmanın derecesi ile diabet gelişiminin önlenmesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular insülin direncinin azaltılması veya düzeltilmesi ile pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki bozulmanın durdurabileceği ve diabet gelişiminin önlenilebileceğini desteklemektedir. İnsülin direnci yatkın kişilerde  $\beta$ -hücre kaybını başlatmakta veya arttırmaktadır. Pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki kaybın ilerlemesi giderek glukoz toleransının bozulmasına, bu da gestasyonel diabete en sonunda ise Tip II diabete neden olmaktadır.

#### **2.4.2.GDM gelişiminde insülin direnci**

Gestasyonel diabet, normal gebelikteki insülin direncinden daha fazla insülin direncinin oluştuğu ve bu direnci karşılayacak düzeyde insülin salınımının olmaması ile karakterize bir durumdur. Barbour ve arkadaşları, normal glukoz toleransına sahip gebelerin iskelet kas hücrelerinde insülin bağımlı glukoz transportunda % 40 azalma



olduğunu, GDM'li hastalarda ise insülin etkisinin daha da azalarak glukoz transportunda %65 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir(55). Glukoz geçişindeki bu azalma, hücre membranında glukoz taşınmasında görev alan glukoz taşıyıcı protein-4 (Glucose transporter-4 ) düzeylerinde bir değişiklik olmaksızın gerçekleşmektedir.

İnsülin hücre membran yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasından sonra  $\beta$  alt ünitesi tirozin fosforilasyonu gerçekleştirir. GDM'de, insülin reseptör tirozin fosforilasyonunda azalma insülin reseptör sinyal iletiminde bozulan ilk basamaktır(36). İnsülin reseptör tirozinrezidülerinin otofosforilasyonu IRTK'nın (insülin reseptör tirozin kinaz) aktivasyonuna ve hücre içi IRS proteinlerinin (insülin reseptör substratı 1-6 ) tirozin fosforilasyonuna neden olur. Glukozun hücre içine taşınmasının insüline bağımlı olduğu hücrelerde en önemli hücre içi protein IRS-1'dir. IRS-1 tirozin fosforilasyonu, glukozun hücre içine taşınmasında en önemli basamak olan fosfotidilinositol-3 kinazı (PI-3) aktive eder. GDM'de ve obez gebelerde iskelet kasında ve yağ hücrelerinde IRS-1 protein seviyelerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre %30-40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Obez GDM'li hastalarda ve obez kontrol grubunda doğum öncesi ve doğum sonrası iskelet kası IRS-1 protein seviyeleri karşılaştırılmış ve GDM'li hastalarda %52 oranında azaldığı, doğum sonrası 6. haftada normal seviyelerine döndüğü saptanmıştır(55).

İnsülin reseptörü ve insülin reseptör substratı-1 tirozin defosforilasyonu hücrel ve hücre membranına bağlı tirozin fosfatazlar tarafından dengelenir. Normal gebelikte ve GDM'de fosfataz proteinlerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir(35).

Bazı inflamatuvar sitokinler obezite ve tip II diabette insülin direnci gelişiminde rol almaktadır. İnsülin direnci gelişiminde suçlanan diğer bir hücrel mekanizma inflamatuvar sitokinlerin serin kinazları aktive ederek insülin reseptör ve insülin reseptör substratı-1'in serin fosforilasyonunu arttırmasıdır. Özellikle IRS-1'in serin fosforilasyonun artması, insülin reseptör-insülin reseptör substratı-fosfotidilinositol-3 kinaz iletim sistemini bozarak glukoz taşıyıcı protein-4'ün translokasyonunu azaltmakta ve sonuçta hücrelerde insülin direnci gelişmektedir(56,57).

Barbour ve arkadaşları, GDM'li hastaların iskelet kas biyopsilerinde IRS-1 serin fosforilasyonun normal glukoz toleransına sahip kontrol gebe grubuna göre % 62 oranında arttığını göstermiştir(55).

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra hücre içi sinyal iletimindeki önemli bir basamak da IRS-1'in, PI-3 kinaz aktivitesini başlatmak için PI-3'ün alt ünitesi olan p85α'ya bağlanmasıdır. PI-3 kinaz, regülatör altünite p85α ve katalitik altünite p110'dan oluşur. PI-3 kinazın IRS-1 proteinine bağlanması plazma membran fosfolipidlerine yaklaşmasına neden olur, bu da PIP-3 (fosfotidilinositol-3-fosfat) oluşumu ile sonuçlanır. PIP-3 ise Akt (serine/threonine kinase) ve aPKC'yi (atipik protein kinaz C) aktive ederek GLUT-4'ün (Glucose Transporter-4) hücre zarına translokasyonuna neden olur. GDM'de ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde iskelet kası ve yağ dokusu p85α protein düzeyleri obez olmayan kadınlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. GDM'de ve gebelikte p85α düzeyinde artış insülin direnci gelişiminde rol alan başka bir faktördür(55).

Gebelikte iskelet kas hücrelerinden farklı olarak, yağ dokusu hücrelerinde GLUT-4 proteinin azaldığı GDM'li hastalarda ise bu azalmanın daha derin olduğu, ayrıca GDM'li hastalarda GLUT-4'ün plazma membranına translokasyonun da azaldığı gösterilmiştir(58). Barbour ve arkadaşları yağ dokusu hücrelerinde IRS-1 proteininin azaldığını, bunun sonucu olarak meydana gelen insülin direncinin, yağ hücrelerinden sitokin salınımında ve serbest yağ asidi salınımının baskılanmasında bozukluklara neden olduğunu bildirmişlerdir(55).

Kas hücrelerinde insüline bağımlı glukoz transportu insülin reseptör proteinin aktivasyonu ile başlar. İnsülin reseptör proteini IRS-1 ve IRS-2'nin tirozin rezidüellerinin fosforilasyonunu sağlar. IRS-1 PI-3 kinazın p85α altünitesine bağlanarak membrana bağlı fosfolipidlerin 3-pozisyonundan fosforilasyonuna neden olur. Sonuçta Akt ve GLUT-4 translokasyonu için gerekli olan fosfotidilinositol-3,4,5-fosfat'ın (PIP-3) oluşumu gerçekleşir. GDM'li hastalarda IR ve IRS-1'in hatalı tirozin fosforilasyonu (pY) olmaktadır ve bu artan serine fosforilasyonun inhibitör etkisi (pS) ile ilişkilidir. TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı IR ve IRS-1'in serine fosforilasyonunu arttırmaktadır.

### **2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması**

Tarama bir toplulukta hastalık için yüksek risk taşıyan insanların saptanması için uygulanan bir yöntemdir. Ancak bir hastalığın taramaya uygun olabilmesi için hastalığın hedef popülasyonda sık olarak görülmesi, kötü sonuçlara neden olması ve tedavi ile olabilecek kötü sonuçların önlenmesi veya azaltılması gerekmektedir.

Hastalığın taranması için kullanılacak test ucuz, uygulaması kolay olmalı ve hastalığa sahip insanların çoğunu saptayabilmelidir. Bununla birlikte Gestasyonel diabeti saptamak için optimal glukoz tolerans testiyle ilgili görüş birliği yoktur. Avrupa da çok sık kullanılan 2 saatlik 75 gr OGTT önerilmektedir. ABD de ise bir gecelik açlıktan sonra yapılan 3 saatlik 100 gr OGTT yapılmaktadır.

#### **2.4.4.Risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip gebelerin GDM gelişimi için artmış riske sahip oldukları kabul edilmektedir:

- Birinci derece akrabalarda olmak üzere ailede diabet öyküsü
- Gebelik öncesi kilosu ideal kilosunun %110'ndan fazla olmak
- 25 yaşından büyük olmak
- Daha önce 4100 gramın üstünde doğum yapmış olmak
- Anormal glukoz tolerans öyküsü
- Tip II diabet için risk taşıyan etnik gruptan olmak
- Daha önce açıklanamayan perinatal gebelik kaybı veya malforme bebek doğum öyküsü
- Anne doğum kilosunun 4100 gramın üstünde veya 2700 gramın altında olması
- İlk prenatal görüşmede glukozüri saptanması
- Polikistik over sendromlu olanlar
- Glukokortikoid kullananlar
- Esansiyel hipertansiyonu veya gestasyonel hipertansiyonu olanlar (59).

ACOG düşük riske sahip hastalarda tarama yapılmasına gerek olmadığını kabul etmekle birlikte tüm hastaların GDM açısından taranmasının daha pratik ve sağlıklı yaklaşım olduğunu bildirmiştir (60).

#### **2.4.5.Laboratuvar tarama yöntemleri**

Gestasyonel Diabetes Mellitus taramasında ACOG ve ADA tarafından önerilen ve en yaygın olarak kullanılan test glukoz yükleme testidir(60,61). 24.-28. gebelik haftaları arası taramanın yapılacağı en uygun dönemdir. Ancak hastanın Tip II diabet şüphesi uyandıracak öyküsü varsa bu durumda GDM için tarama ilk prenatal görüşmede yapılabilir(61). Glukoz yükleme testi gebeliğin 24-28 haftaları

arasında, hastanın açlık durumuna bakılmaksızın 50 gram glukozun oral olarak alınımının ardından 1.saat maternal plazma glukoz ölçümü ile yapılır. Plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL sınır değer olarak kabul edilir. Plazma glukoz değeri kabul edilen sınır değerinde olan hastalara tanısal testlerin yapılması önerilir.

Bazı hastalar glukoz yükleme testi sonrasında GDM için yüksek oranda şüphe uyandıracak düzeyde glisemik cevaplar oluşturabilir. Glukoz yükleme testi sonrası 1. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'in üstünde olan hastalarda GDM için pozitif prediktif değer %79 ile %100 arasındadır(62). Bu nedenle bazı yazarlar açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dL veya 1.saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dL'nin olan hastalarda GDM tanısının konulabileceğini ve bu hastalarda tanısal testlerin uygulanmasına gerek olmadığını bildirmiştir(63).

#### **2.4.6.Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Tanısal Testler**

##### **2.4.6.1.Üç saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)**

Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısında ACOG ve ADA tarafından önerilen ve yaygın olarak kullanılan tanısal test 3 saatlik 100 gram OGTT'dir (60,61). OGTT'nin gebelikte uygulanmaya başladığı ilk dönemlerde amaç GDM'ye bağlı maternal ve fetal komplikasyonların azaltılması değil, ileriki dönemlerde gelişebilecek Tip II diabet tanısını erken konulması ve tedavinin erken başlanmasına yöneliktir.

Glukoz yükleme testi için gerekli koşullar şunlardır:

- Hasta test öncesinde 8 saat herhangi bir yiyecek ve su dışında bir içecek tüketmemeli
- Hasta test öncesi 12 saat sigara içmemeli
- Açlık glukoz ölçümü sonrasında 100 gram glukoz solüsyonunu 5 dakika içinde içmeli
- Birinci, ikinci ve üçüncü saat kan glukoz ölçümleri arasında kalan sürede hasta yürümemeli ve sigara içmemelidir (64).

100 gram OGTT ile ilgili başka bir sorun da test uygulamasındaki katı koşullar nedeniyle hasta uyumunun zor olması ve hastaların bir kısmının 100gram glukoz solüsyonunu tolere edememesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle

araştırmalar GDM tanısında daha az glukoz içeren ve uygulanması daha kolay testlere yönlenmektedir.

#### 2.4.6.2.İki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi

İki saatlik 75 gram OGTT, 24-28 gebelik haftaları arasında açlık plazma glukoz düzeyinin ölümünün ardından hastanın 75 gram oral glukoz solüsyonunu içmesinden sonra 1. ve 2. saat plazma glukoz düzeyinin ölümü ile yapılır. WHO ve ADA 75 gram OGTT'in GDM tanısında kullanabileceğini bildirmiştir. Ancak bu iki örgütün tanı için önerdiği sınır değerler ve tanı kriterleri birbirinden farklıdır (61,65). Bu farklılık aşağıdaki Tablo da özetlenmiştir:

ADA,WHO ve IADPSG ye göre GDM Tanı Kriterleri řu şekildedir:

<b>ADA kriterleri</b>	0. saat	1. saat	2. saat	3. saat
100 gr glukoz ile OGTT (En az 2 patolojik değer tanı koydurur)	$\geq 95$	$\geq 180$	$\geq 155$	$\geq 140$
75 gr glukoz ile OGTT (En az 2 patolojik değer tanı koydurur)		$\geq 95$	$\geq 180$	$\geq 155$
<b>WHO kriterleri</b>				
75 gr glukoz ile OGTT (En az 1 patolojik değer tanı koydurur)		$\geq 126$	-	$\geq 200$
<b>IADPSG tanı kriterleri</b>				
75 gr glukoz ile OGTT (En az 1 patolojik değer tanı koydurur)	$\geq 92$	$\geq 185$	$\geq 153$	

AKş: Açlık kan şekeri, Kř: Kan şekeri, ADA: Amerikan Diabet Birliği, WHO: Dünya Sağlık rgt  
IADPSG: Uluslararası Diabetik Gebelik alışma Grupları Birliği

### **2.4.6.3.Gebelikte GDM ile İlişkili Olan Maternal ve Fetal Komplikasyonlar**

#### **2.4.6.3.1.Maternal komplikasyonlar**

##### *2.4.6.3.1.1.Preeklampsi*

Gebeliğinde diabet saptanan hastalarda preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon sıklığında artış olup olmadığına dair bulgular tartışmalıdır. GDM’li hastalarda preeklampsi sıklığını %6 ile %20 arasında, normal glukoz toleransına sahip kontrol grubunda ise %6 ile %11 arasında olduğunu bildiren değişik çalışmalar vardır (66,67).

##### *2.4.6.3.1.2.Tromboembolizm*

Gebelik, hiperkoagülobilitenin olduğu bir süreçtir. Gebelikte hem arterial hem de venöz tromboemboli riski yüksektir (68). Bu riskli dönem konsepsiyondan itibaren postpartum 8. haftaya kadar sürmektedir (69-71). Maternal obezite ve obezite zemininde gelişen GDM ise tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır (72).

Obez ve GDM’li gebeler sedanter hayat tarzından ve kısıtlı sıvı alımından kaçınılmalıdır. Sezaryen veya normal vajinal yol ile doğumdan sonra varis çorabı kullanılmalıdır (73). Gerekirse düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi de başlanabilir (73).

#### **2.4.6.3.2.Fetal komplikasyonlar**

##### *2.4.6.3.2.1.Konjenital anomaliler*

Diabetes Mellituslu gebelerde konjenital anomalilerin oluşma mekanizması insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik durumlara bağlanmıştır. Konjenital anomalilerin insidansına GDM’nin etkisi hala tartışmalıdır ve eğer insidans artıyorsa, bundan obez hastaların zemininde yatan gebelik öncesinde tanımlanmamış Tip II diabetes mellitus sorumlu olabilir (74).

##### *2.4.6.3.2.2.Makrozomi*

Makrozomi GDM ile en sık ilişkilendirilen fetal problemdir(64). Bununla birlikte farklı çalışmalarda makrozomi için aynı kriterlerin kullanılmaması nedeniyle farklı insidanslar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar makrozomiyi doğum kilosu 90. persentilin üzeri olarak kabul ederken, bazı araştırmacılar 4000 gram veya 4500

gramın üzerindeki doğum kilosunu makrozomi olarak kabul etmiştir. GDM'de makrozomi insidansı % 16-29 arasında bildirilirken buna karşın normal glukoz toleransına sahip olan gebelerde insidans %10'dur. Doğum kilosu 4500 gramın üzerinde olan bebeklerin annelerin %5'inde, 4000 gramın üzerinde olan bebeklerin ise %10'unda GDM saptanmıştır(64). Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan gebelerde 90 persentelin üzerinde doğan bebeklerin insidansı 2,0 kat daha fazladır ve >4500 gram doğan bebeklerin sayısı obez gebelerde normal kilolu gebelerle karşılaştırıldığında 4 kat daha fazladır (75,76).

### **2.4.6.3.3.Obstetrik komplikasyonlar**

#### *2.4.6.3.3.1.Omuz distosisi*

Makrozomi, GDM'li ve obez hastalardan doğan bebeklerde brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıkları ile sonuçlanabilecek omuz distosisi sıklığında artışa neden olur. Obez kadınlarda GDM'li kadınlara karşın omuz distosisi daha nadir görülmektedir (77).

#### *2.4.6.3.3.2.Sezaryenle doğum*

Sezaryen oranları GDM ve obez gebelerde normal popülasyona nazaran daha fazladır. Bunun da sebebi, bebeğin makrosomik olması ve obez kadınlarda bebek kilosunun ultrasonografi ile daha fazla ölçülmesi olarak düşünülmektedir (78).

### **2.4.6.3.4.Bebek üzerinde uzun dönem riskleri**

GDM'li annelerden doğan bebeklerde obezite sıklığı artmıştır. Silverman ve ark. GDM'si olan ve gebelik öncesi diabeti olan annelerden doğan bebekleri doğumdan 8. yaşlarına kadar takip etmiş ve bebeklerin bu süre sonunda boylarına göre normal ağırlıklarının %30 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (79). Diabetik annelerin bebekleri normal glukoz toleransına sahip annelerden doğan bebeklere göre, doğum kilolarından bağımsız olarak, %20 daha fazla vücut yağına sahiptir ve bu bebekler çocukluk döneminde daha sık obezite sorunuyla karşılaşmaktadırlar (80). Annedeki diabetin fetüste gelişecek olan obeziteye hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Diabetik annelerden doğan bebeklerin adolesan döneminde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda

bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu ve daha fazla diabet geliştiği bildirilmiştir (88). Diabetik annelerin bebeklerinde artan obezite ve diabet sıklığı annedeki diabet tipinden bağımsızdır (80). Ayrıca bu bebeklerde, kaba motor hareketlerde bozukluk, hiperaktivite ve dikkat bozukluğu sıklığının arttığı bildirilmiştir (81).

## **2.5.ABORTUS**

Oluş zamanına göre abortuslar ; 12.haftadan önce gerçekleşen abortuslar erken abortus, 12 haftalıktan sonra ise geç abortus olarak tanımlanır (82).Erken- geç abortus sınırını 14 veya 16 hafta kabul edenler de vardır.

Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında yada birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (83).

Erken Abortuslar: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar.

Geç Abortuslar: 13. gebelik haftası ve 20 gebelik haftasının sonuna kadar olan abortuslar.

Klinik seyrine göre abortuslar:

- i- Abortus imminens
- ii- Abortus in sci piens
- iii- Abortus inkompletus
- iv- Abortus kompletus
- v- Missed abortus

Septik abortus yukarıda belirtilen klinik görünümünün herhangi birine enfeksiyonun eklenmesiyle ortaya çıkar. Ülkemizde septik abortus genellikle kadının gebeliği sonlandırmak amacıyla uterus kontraksiyonlarını uyandırmak için steril olmayan araçlar kullanması durumunda görülmektedir. Bu nedenle septik abortuslar provake abortuslar içerisinde ele alınacaktır.

### **2.5.1. Abortus İmminens**

Düşük tehdidi anlamına gelir. Gebeliğin ilk yarısında hafif uterus krampları ile birlikte olan vaginal kanamadır. Gebelerin %20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vaginal kanama olur ve abortus imminens olgularının yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanır. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur. Muayenede servikal



os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür (84). Serviks silinmemiştir. Vaginal kanama yapabilen ektopik gebelik, trofoblastik hastalık, servikal lezyonlar, serviks kanseri ve desidial servikal polipe ait kanamalardan ayırt edilmelidir. Desidial servikal polip (psödoabortus sendromu) özellikle ilk trimesterde ve koitus sonrasında kanama ile ortaya çıkar ve abortus imminensi andırarak yanlış tedaviye gidilmesine neden olabilir.

Bu gebelik desidiasının servikal kanaldan prolabe olması ve düzensiz gelişmesinden olur. Abortus imminensten farkı ağrının olmaması ile kanamanın az ve koyu renkli olmasıdır. Spekulumla muayene sırasında kollum ağzında desidial polipler (koyu renkte, dokununca kanayan) görülür. Ultrasonografi ve seri  $\beta$ -hCG ölçümleri ile durum aydınlatılmaya çalışılır. Eğer gebelik 8. haftaya kadar gelebilmişse %90 normale dönecek demektir. Seri  $\beta$ HCG ölçümlerinde artış gözlenmiyorsa durum iyi değildir. Tedavide sadece yatak istirahati yeterlidir. Progesteron vermek fetal kayıp oranını değiştirmez, yalnızca abortus imminens'in missed abortus'a dönüşme şansını artırır. Kadının cinsel aktiviteden uzak kalması gereklidir. Cinsel aktivite ile semen yoluyla ulaşan prostaglandinler ve orgazm uterus aktivitesini artırır ve prognozu kötüleştirir.

### **2.5.2.Abortus İncipiens**

Kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 1.5 cm veya daha fazla dilate olmuştur. Doku kaybı olmamıştır. Ancak atılan koagülumlar ile karışık doku kaybının olmadığını söyleyebilmek zordur. Prognoz kötüdür. Bu durumda bazen kanama hayatı tehlikeye atacak boyutlarda olabilir. İnkomplet abortusta olduğu gibi küretaj ile gebelik sonlandırılır (85) .

### **2.5.3. Abortus inkompletus**

Tam olmayan düşük demektir. 10. gebelik haftasından önce abortus meydana geldiğinde plasenta ve fetüs genellikle beraberce atılırken daha sonraki haftalarda fetüs atılır fakat plasenta tamamen ya da kısmen uterin kavitede kalır. Burada doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Atılan doku parçaları dikkatle incelenmeli ve trofoblastik eleman aranmalıdır. Atılan materyalin sadece gebelik desidiası (kadük ) olduğu histolojik olarak tespit edilirse bu durumda

ektopik gebelik ihtimali dikaate alınmalıdır. Kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonların önüne geçebilmek için uterus vakit geçirmeden boşaltılmalıdır. Vaginal muayenede vaginaya atılmış ya da dilate servikal kanalda gebelik ürününe ait parçalar görülür. Hastanın kan kaybı derecesi, vital bulguları değerlendirilir, uterus kavitesi ve servikal kanaldaki plasenta parçaları dilate serviksten vakum ya da keskin küretajla temizlenir. Bu sırada oksitosin perfüzyonu yapılır. Uterus boşaltıldıktan sonra uterotonik preparatlar (metil ergonovin maleat tabletleri) ve antibiyotik verilebilir. 4-6 saat gözlem altında tutulan hasta durumu stabil ise taburcu edilir (86).

#### **2.5.4.Abortus kompletus**

Tam düşük demektir. Gebelik ürünü uterus kontraksiyonları ile tamamen atılır. Ardından vaginal kanama ve ağrı azalır. Ultrasonografi ile uterusu materyal kalıp kalmadığı kontrol edilebilir. Seri  $\beta$ HCG ölçümleri yardımcı olur. Ancak gebelik ürününün tamamen atıldığından emin olmak zordur; bu nedenle kavitenin keskin küretle kontrol edilmesi önerilir.

#### **2.5.5.Missed Abortus**

Intrauterin fetal ölümün gerçekleşmiştir ancak hastada yukarıda bahsettiğimiz diğer abortus türlerinde görülen kanama ya da servikal dilatasyon gibi semptom ve bulguların görülmemektedir. Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı zamanlarda missed abortus tanısının konabilmesi için fetal ölümden sonra en az 4, bazılarında göre ise de 8 haftanın geçmesi gerekiyordu. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile tanınabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla fetal ölüm saptanan veya  $\beta$ HCG'nin yükselmediği olgulara missed abortus adı verilmektedir. Missed abortuslarda ancak gecikmiş olgularda koagülasyon bozuklukları çok nadiren de dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) görülebilmektedir. Tedavi uterusun boşaltılmasıdır ancak eski missed abortus olgularında DİC riskinin belirlenmesi için müdahaleden önce koagülasyon testleri ihmal edilmemelidir (87).

Oluş şekline göre abortuslar :

1-Spontan abortus; 1.a -Sporadik abortuslar 1.b-Habituel abortuslar'dır (tekrarlayan düşükler).

2-Provoke abortus

• Sporadik Abortus

Sporadik abortuslar altta yatan kronik bir patolojinin olmadığı durumlardır. Spontan abortusların çok büyük bir kısmını oluştururlar (% 97-99).

Popülasyonda klinik olarak saptanabilen abortus oranı %10-15'dir. Yaş ilerledikçe klinik abortus oranı %20'ye yaklaşmaktadır. Ülkemizde tahmini rakamlara göre yılda 1 milyonun üzerinde spontan abortus olmaktadır. Ancak abortus sıklığını tam olarak belirlemek, çok erken dönemde ortaya çıkan düşüklerin klinik olarak tanınma şansları olmadığından, mümkün değildir. 2-3 haftalık iken kaybedilen embriyolar kadın tarafından basit bir adet düzensizliği olarak yorumlanır ve bunlara subklinik abortus denir (10).Çok erken gebelikleri saptayabilen hassas gebelik testleri kullanıldığında gebeliklerin yaklaşık %40-50'sinin abortusla sonuçlandığı iddia edilmiştir. Bu hastalarda eğer erken dönemde hassas gebelik testleri kullanılırsa gebelik testi pozitif bulunabilir. Pek çok yazar tarafından bu gebelikler yalnızca biyokimyasal olarak saptandığından "kimyasal gebelik" olarak adlandırılmaktadırlar. Bu dönemdeki gebelik kayıplarını spontan abortus olarak kabul edenler olduğu gibi, bunları preimplantasyon veya erken postimplantasyon gebelik kayıpları olarak adlandıranlar da vardır.

### **2.5.6.Habitüel Abortus**

Çoğu abortusta şans faktörü rol oynarken bazı kadınlarda bu şans faktörünün aşılarda ardarda düşük yapmaya eğilim olduğu gözlenmiştir. Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) yaklaşık olarak her 300 gebelikte bir görülür.Ancak gebelik kaybindan önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında gebelik kaybı için klinik araştırmaya başlanmalıdır. TGK nedenleri olarak ;immünolojik faktörler % 20-50, endokrin faktörler %17-20, anatomik faktörler %12-16, genetik faktörler %3.5-5, infeksiyöz faktörler 0.5-5, diğer faktörler (trombotik faktörler, çevresel faktörler, .erkek faktörü v.b) %10 olarak sıralanabilir. Arka arkaya 3

düşük yaptıktan sonra terme ulaşan bir gebelik sürdürebilme şansı %65-70 iken, 5 ardaşık düşükten sonra terme ulaşan bir gebelik şansı %40-50'ye inmektedir. Klasik kitaplara geçen istatistiklerde çiftlerin %0.4-1'inde habitüel abortus olasılığı mevcuttur.

### **2.5.7.Provoke (İndüklenmiş) Abortus**

Uterus dışında fetal viabilite oluşmadan uterus kontraksiyonlarının uyarılması ya da doğrudan vaginal yoldan müdahale edilerek gebeliğin sonlandırılmasıdır. Medikal abortus, elektif abortus ya da septik abortus tipinde olabilir.

• Medikal abortus • Elektif abortus • Septik abortus

## **2.6.PROGESTERON**

Plasenta kendi enzim aktivitesindeki eksikliği gidermek için steroid sentezindeki gerekli prosedürleri anne ve fetustan sağlayan bir istasyon gibi çalışır. Plasentada asetatın kolesterole veya prekürsörlerine dönüşümü çok çok azdır. Progesteron sentezi için kolesterol ve pregnenolon annenin kan akımından sağlanır. Fetal katkı ise ihmal edilebilir düzeydedir. Fetus ölse bile progesteron seviyesinin hala yüksek kalması bunun göstergesidir. Başka bir deyişle, gebelikte sentezlenen progesteron plasental-maternal ünitenin uygun çalışmasına bağlıdır. Progesteron 10. gebelik haftasına kadar çoğunlukla korpus luteumda üretilir. Aslında, yaklaşık 7. haftaya kadar gebeliğin devamı korpus luteumun varlığına dayanmaktadır (9). Erken gebelikte (10. haftaya dek) ekzojen destek için günlük 100 mg progesteron gerekir, böylece maternal dolaşımında yaklaşık olarak 10 ng/ml düzey elde edilir (88). Normal gebeliği olan hastalarda zaman zaman çok düşük kan progesteron düzeyi saptanmıştır. Kişisel varyasyonların çok fazla olması nedeniyle progesteron ölçümlerinin belirleyiciliği sınırlıdır. 10. haftadan sonra plasenta progesteron sentezi görevini bütünüyle üstlenir ve kan düzeyi giderek artar (88). Termde progesteron düzeyi 100-200 ng/ml arasında değişir ve plasenta günde 250 mg progesteron üretir. Üretilen progesteronun çoğu maternal sirkülasyona girer.

Östrojenin aksine, prekürsör miktarı, uteroplental perfüzyon derecesi, fetusun sağlık durumu ve hatta fetusun canlı olup olmaması plasentanın progesteron

üretimini etkilemez. Bunun nedeni fetusta prekürsör olmaması ve plasental progesteronun çoğunluğunun maternal kolesterolden sentezlenmesidir. Progesteron sentezi için kullanılan kolesterol, maternal kan akımından trofoblastlara endositoz yoluyla düşük dansiteli lipoprotein kolesterol olarak girer (LDL-kolesterol). Bu olay gebelikte östrojen tarafından hızlandırılır (5). LDL'nin protein içeriğinin hidrolizi ile fetusa amino asitler sağlanırken, kolesterol esterlerinin hidrolizi ile de esansiyel yağ asitleri elde edilir. Diğer organlardakinin aksine, plasental progesteron sentezi üzerinde tropik hormonların kontrolü olup olmadığı belli değildir (10,89). Progesteron plasentanın yanı sıra desidua ve fetal membranlarda da sentez edilebilir (90). Ancak burada progesteron sentezi için en önemli prekürsör LDL-kolesterol değil, pregnenolon sülfattır. Bu lokal steroid sentezinin doğumun regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.

Progesteronun doğum ve travaydaki rolünün, progesteronun çekilmesi ile uterusun uyarılabilirliğinin artması yönünde olduğu düşünülmüştür. Bu durum tam açıklık kazanmamış tartışmalı bir hipotezdir. Bunun yanında, progesteron veya sentetik progestinlerin verilmesiyle doğumun geciktiği bilinmektedir. Progesteron konsantrasyonunun lokal olarak düzenlendiği ve progesteron çekilmesinde bağlanma ya da metabolizma yolu ile olduğuna inanmak içinde nedenler vardır. Progesteron etkisinin blokajı ile (antiprogesteron RU-486 ile) uterus kontraksiyonları başlar. Muhtemelen progesteronun lokal konsantrasyonunu ve etkilerini ince bir şekilde düzenleyen bir çok mekanizmanın olabileceğine inanılmaktadır. Ayrıca, progesteronun fetal antijenlere karşı maternalimmünolojik cevabı baskılayarak trofoblastların rejeksiyonunu önlediği ileri sürülmektedir.

Progesteron endometriumun implantasyon için hazırlanmasını ve devamını sağlar. İnsan korpus luteumu bol miktarda östradiol üretir (91). Ancak başarılı bir implantasyon normalde ovülasyondan 6-7 gün sonra olduğundan, korpus luteumu korumak için ovülasyondan 10 gün sonra HCG salınmaya başlamalıdır. Gebeliğin ilk 5-6 haftasında HCG stimülasyonu ile korpus luteumdan günlük olarak 25 mg progesteron ve 0.5 mg östradiol sekresyonu sağlanır.

Plasental sekresyona bağlı östrojen düzeyleri 4-5. haftalarda artarken progesteron üretimi ovülasyonunun 10-11. haftalarına kadar önemli bir artış göstermez.

Fetal adrenal bezlerde gliko ve mineralokortikoid sentezi için substrat olarak progesteron kullanılabilir. Ancak kortizol sentezinin çoğu fetal dolaşımdan elde

edilen LDL kolesterol üzerinden fetal karaciğerde yapılır. Fetusta 3alfa-hidroksisteroiddehidrogenaz aktivitesi eksiktir. Bu nedenle fetus progesteronu plasentadan ödünç alarak biyolojik olarak önemli kortikosteroidlerin sentezinde kullanılır.

Çeşitli nedenlerle sonlandırılan 16-20 haftalık gebeliklerde maternal, fetal kan ve amniotik sıvıda steroid düzeyleri karşılaştırmıştır (92). Kortizol, kortikosteron ve aldosteronun fetal adrenal bezde anneden bağımsız olarak sentezlendiği gösterilmiştir. Fetal arteriyel-venöz farklılıklar, fetal adrenal kortizol ve aldosteron sentezi için prekürsör olarak plasental progesteronun kullanıldığını gösterir.

### **2.6.1.PROGESTERON RESEPTÖRÜ**

Progesteron reseptörü (PR) nükleer reseptör süper familyasının bir üyesidir ve PR ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte ligandın bağlanması ile monomerik reseptör konformasyonel değişikliğe uğrar ve aktive olur. PR dimerleri daha sonra PR bağlama bölgesi içeren DNA genlerinin transkripsiyonunu regüle eden faktör olarak rol alır. PR diğer bütün nükleer hormonlarla ortak yapıya sahiptir, bir DNA bağlanma bölgesi, bir hormon bağlanma bölgesi ve bir de değişken N-terminal bölgesi mevcuttur. PR iki izoformu bulunmaktadır. PR-B (116 kDa) PR-A (94 kDa). PR-B'nin değişmez bölümüne karşı spesifik antikor geliştirilmiştir. PR-A'nın değişmez bölümü olmadığı için spesifik PR-A reseptörü yoktur (93).

Her iki PR iziformu gen ekspresyonu için gerekli temel transkripsiyonel mekanizmayı düzenleyen ve iletişimi sağlayan aktivasyon fonksiyon (AF) elementlerini içerir. AF1, DNA bağlayan bölgede AF2, hormon bağlayan bölgede bulunur. AF3, yalnızca PR-B'de bulunan N terminal bölgesinde yer alır. PR-B transkripsiyon aktivatörü, PR-A ise transkripsiyon inhibitörü olarak iş görür. Bir inhibitör fonksiyon bölgesi (IF) AF1'in 292 aminoasitlik segmentine yerleşmiş olarak karakterize edilmiştir. IF, AF1 ve AF2 tarafından gerçekleştirilen transkripsiyon aktivasyonunu inhibe eder, fakat AF3'ü etkilemez (94). Bu şekilde iki reseptör izoformu arasındaki fonksiyonel farkı açıklayabilmek mümkündür. PR A/B heterodimerleri transkripsiyonel baskılayıcı olarak da fonksiyon görür. Bu nedenle

PR-A, PR-B'ye bağı olarak transkripsiyonel regülasyonun dominant negatif inhibitörüdür. PR-A'nın diğer steroid resptör ailesi üyelerinin de transkripsiyonel aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Progesterona dokunun biyolojik cevabından, her iki PR iziformunun dokudaki varlığı ya da yokluğu değil her iki izoformun relatif ekspresyonu sorumludur. Uterin dokudaki PR izoformlarının ekspresyonu ile ilgili çalışmalar birbiri ile uyuşmayan sonuçlar ortaya koymuştur. Bir kısım araştırmacılar desidua ve miyometriumda PR ekspresyonunu ortaya koyarken bu ekspresyonun bazı vakalarda terme doğru düştüğünü tespit etmişlerdir. Bazıları ise reseptörde değişiklik saptamadılar. Şurası açıktır ki gebeliğin sürdürülmesi ve miyometrium sessizliği biyokimyasal olarak progesteronun genleri aktif olarak inhibe etmesi ile mümkündür.

### **Progesteron ;**

-İlk olarak corpus luteum tarafından salınır.

-7.- 9. haftada plasenta üretimi devralır.

-Embryonun sağlıklı bir şekilde implantasyonunu sağlar.

-Gebeliğin devamı için gereklidir.

### **2.6.2.Gebelikte progesteron kullanımı:**

\*Luteal faz desteği \* Düşük tehdidi \* Preterm doğumu önleme

#### 1. Trimester Kanamaları

- Korpus luteumun yeterli progesteron üretmemesi sonucu implantasyon için uygun endometrium gelişimi olmaması.

- Luteal fazda endometriumun progesterona yetersiz yanıtı.

- LH aşırı salınımı ,hiperandrojenemik durumlar veya foliküler fazda kalitesiz oosit gelişiminin estrojen sekresyonu ve progesteron korpus luteum fonksiyonunakötüetkisi.

\*\* - Günümüzde 1. trimesterde subkoriyonik hematom ve vaginal kanama ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi için bilimsel temelli tedaviler yoktur.

- Birçok hekim ilk trimester kanamalı gebelerde progesteronu yaygın olarak tedavide kullanmaktadır.

### ***Progesteron;***

İmmünolojik faktörler salgılar.

Myometriyal hiperkontraktiliteyi önler. Myometriyal hücre kontraktilitesini etkileyen genlerin ekspresyonunun regülasyonunu yapar(genomik).

Membran reseptörlerine bağlanarak hücresel aktiviteyi regüle eder(nongenomik).

Nöroendokrin eksiklikler: -Apoptozis önler. - Ekstravillöz trofoblastların desiduaya invazyonunu artırır.

### **Progesteron desteği:**

1.trimester: Abortus imminens ,Tekrarlayan gebelik kayıpları ve IVF te verilir.

-Düşük tehdidi olan gebelerde progesteron faydalı olabilir. Ancak bununla ilgili çalışma sayısı az! Hasta sayısı az! Gebelikte rutin progesteron kullanımına gerek yoktur.

- Tekrarlayan düşükleri olan hastalarda yararlı olabilir. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığının önlenmesinde profilaktik progesteron kullanımı anlamlıdır.

- Progesteronun etkisi, risk grubuna, uygulama yolu ve dozuna bağlı değişebilmektedir.

- Erken doğum eylemi durmuş olgularda günlük 400 mg vaginal progesteron kullanımı düşünülebilir.

Erken Doğum Öyküsü: Öyküsünde erken doğum olan olgularda vaginal yolla vaginal progesteron, oral mikronizeprogesteron, 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron kullanılmış, %30-50oranında erken doğumda azalma bildirilmiştir. 2500 gram altı yenidoğanlarda % 3-40 azalma bildirilmiştir. Progesteron grubunda ortalama doğum ağırlığı 475 gram daha fazladır.

Kısa Serviks :  $\leq 15$  mm, servikal uzunluğu olan olgularda 200 mg vaginal progesteron kullanımı < 34 hafta erken doğumları %45-50 azaltmıştır.

Seçilmemiş ikiz gebeliklerde İ.M. 17- $\alpha$ -hidroksiprogesteron kullanımının <35 hafta doğumlara etkisinin olmadığı görülmüştür. 200 mg vaginal progesteronun çoğul gebeliği olup, kısalmış serviksi olanlarda etkili olmadığı görülmüştür. Erken doğumlar önlenmiş ve erken doğumlara bağlı düşük doğum ağırlığı %40-50 azalmıştır. IVH %75 azalmış ve NEC azalmıştır. Progesteron dozu etkide anlamlı bulunmamıştır.

-ACOG daha önceden erken doğumu olan olgulara, erken doğum önlenmesi için progesteron kullanımını önermektedir. Tek gebeliği olan ve serviksi < 15 mm olan olgulara önerilmektedir.



Erken doğum ve düşük doğum ağırlığının önlenmesinde profilaktik progesteron kullanımı anlamlıdır. Progesteronun etkisi, risk grubuna, uygulama yolu ve dozuna bağlı değişebilmektedir:

1.Önceden Erken doğum öyküsü olan olgularda 24. haftadan önce başlayarak günlük 100 mg'dan fazla olmak üzere vaginal progesteron kullanımı, erken doğumun önlenmesinde etkilidir.

2.Kısa serviksi olan olgularda ( $\leq 15$  mm) 200 mg vaginal progesteron etkili bulunmuştur. 3.İkiz gebeliklerde progesteron rutin olarak endike değildir ama önceden erken doğum öyküsü ya da kısa serviks durumlarında uygulanabilir.

3.Erken doğum eylemi durmuş olgularda günlük 400 mg vaginal progesteron kullanımı düşünülebilir.



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma; tek merkezli, retrospektif, olgu-kontrollü bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik polikliniğine 01 Ocak 2014- 01 Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran, bu poliklinikte rutin gebelik takibi yapılan ve gebeliğinde gestasyonel diabetes mellitus ortaya çıkan hastalar alındı. Bu tarihler arasında toplam 338 hastanın retrospektif çalışması yapıldı. Üniversitenin etik kurulundan 01.11.2016 tarihli 19/01 numarayla etik kurul onayı alınmıştır.

#### 3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- \* 17 - 46 yaş arası gebe hastalar
- \* Gebeliğinde gestasyonel diabetes mellitus ortaya çıkan gebe hastalar
- \* Birinci ve ikinci trimesterde düşük riski nedeniyle progesteron türevi ilaç kullanan hastalar

#### 3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- \* Gebelik öncesinde DM tanısı alan gebeler
- \* Bu gebeliğinde anomali nedeniyle tıbbi tahliye yapılan ve ölü doğum yapan gebeler
- \* Glukoz ve protein metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir karaciğer, böbrek ve tiroid hastalığı olan gebeler
- \* Takibi ve kontrol muayenesini bırakan gebeler

Çalışmaya katılan gebelere ait yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımı, gebelikte hastalıklar ve aldığı kilo bilgileri kendilerine sorularak ayrıntılı anamnez alındı, demografik veri formu oluşturuldu. Hastaların gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi. Şüphede kalınan durumlarda ultrasonografi incelemelerine göre gebelik haftası belirlendi. Her hastanın gebeliğinde progesteron kullanıp kullanılmadığı, kullandı ise hangi progesteron türevi ilacı ne kadar süre kullandığı kaydedildi. Her hastanın gestasyonel diabetes mellitus tanısını kaçınıcı gebelik

haftasında aldığı kaydedildi. Her hastanın gestasyonel diabetesinin diyetle mi yoksa insülin tedavisi ile mi takip edildiği kaydedildi. Her hastanın doğum şekli (normal doğum/sezaryen) kaydedildi. Her hastanın doğum öncesi ağırlık ve boy ölçümü yapıldı, Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (ağırlık [kg]/boy<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]) hesaplandı. Her hastanın doğum öncesi ultrasonografik ölçümleri (( biparyetal çap(BPD), Baş çevresi(HC), karın çevresi(AC), femur uzunluğu(FL), tahmini fetal ağırlık (TFA), amniotik sıvı indeksi(AFI) )) yapıldı. Her hastanın doğum sonrası bebeğinin kilo, 1 ve 5. Dakikadaki apgarı kaydedildi. Olguların tümü 24-29. gebelik haftaları arasında GDM tarama ve tanı testi olarak 75 gr OGTT testi yapılan ve sonucunda Gestasyonel diabetes mellitus( GDM) tanısı alan gebe hastalardan seçildi.

Üç aşamalı tarama-tanı testi olarak 75 gr OGTT testi uygulanmış olan gebelere Test sonrası American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) ve Uluslararası Diabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ölçütlerine göre 0. saat kan glukoz düzeyi  $\geq 92$  mg/dl / 1. saat kan glukoz düzeyi  $\geq 185$  mg/dl / 2. saat kan glukoz düzeyi  $\geq 153$  mg/dl olanlar tarama-tanı testi pozitif olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar önce gebeliğinin 1. veya 2. Trimesterinde progesteron kullananlar ve kullanmayanlar olarak; daha sonra da progesteron kullananlar kendi aralarında hangi progesteron türevini kullandıklarına göre farklı gruplara ayrıldı. Hastaların progesteron türevi ilaç kullanıp kullanmamaları, yaş, boy, kilo, BMI, gravida, parite, abortus, Doğum öncesi son USG ölçümleri, doğum haftası, doğum ağırlığı, apgar, GDM tanısı aldığı hafta, insülin tedavisi alıp almamasına göre istatistiksel analiz yapıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların [Ortalama ( $\bar{x}$ ), Standart sapma(SD), yüzdeler] yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t-testi, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi One-Way ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Scheffe testi kullanıldı. Niteliksel verilerin birbirleri

arasında ilişkilerinin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven düzeyinde ve  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 337 GDM li gebe hastanın %11,8 i progestan, %4,7 si progynex, %3,9 u da prolutan kullanmıştır.

Tablo 1.Hastaların gravida, parite, yaşı, kilosu, BMI değerleri (demografik veriler)

	N	Min	Max	Ortalama: $\bar{x}$
Gravida (sayı)	337	1,0	11,0	2,6
Parite (sayı)	337	,0	6,0	1,2
Yas (sayı)	337	17,0	46,0	30,8
Kilo (gram)	337	50,0	124,0	80,2
Boy (cm)	337	132,0	176,0	161,2
BMI	337	21,8	43,5	30,6

Çalışmaya katılan hastaların gravidası minimum1, maximum 11, ortalaması 2,6 idi. Paritesi minimum 0 maximum 6, ortalama 1,24 idi. Hastaların yaşı en az 17 en fazla 46, ortalama 30,8 idi. Hastaların kilosu minimum 50, maximum 124, ortalama 80,29 idi. Hastaların BMI minimum 21,8 maximum 43,5 ortalama 30,6 idi. Hastalardan 5. gebeliği olanlar % 3,4 ile en az sayıda iken 3. Gebeliği olanlar %33,9 ile en fazla sayıda idi. %28,8 inin ilk gebeliği, 23,4 ünün ikinci gebeliği, %5,1 inin dördüncü gebeliği, %5,1 inin altıncı gebeliği idi.

Hastaların % 3,4 ü bundan önce 3 doğum yapmış, % 28,8 i 2 doğum yapmış, %33,9 u 1 kez doğum yapmış ve %33,9 u da hiç doğum yapmamıştır.

Hastaların % 1,7 si bundan önce 5 düşük yapmış, %1,7 si 4 düşük yapmış, % 1,7 si 3 düşük yapmış, %3,4 ü 2 düşük yapmış, %15,3 ü 1 düşük yapmış, %76,3 ü de hiç düşük yapmamıştır.

Hastaların % 35,1 inin bundan önce 3, % 25,4 ünün 2, %28,8 inin 1 yaşayan çocuğu bulunmakta idi .Ve % 40,7 sinin hiç yaşayan çocuğu bulunmamakta idi.

Tablo 2.GDM tanısı alınan hafta yüzdeleri

GDM tanısı aldığı hafta		
hafta	sıklık	yüzde
24	96	28,5
25	112	33,2
26	56	16,6
27	50	14,8
28	20	5,9
29	3	,9
Total	337	100

Hastaların %0,9 u 29.haftada, % 2,9 u 28.haftada, %14,8 i 27.haftada, %16,6 sı 26.haftada, %33,2 si 25.haftada, %28,5 i de 24.haftada GDM tanısını almıştı. Hastaların GDM tanısı aldığı hafta en geç 29.hafta, en erken 24.hafta, ortalama 25,3.hafta olarak saptandı.

Tablo 3. GDM li hastaların insülin kullanım sıklığı

Diyet-Insülin			
		sıklık	yüzde
	Diyet	280	83,1
	Insilun	57	16,9
	Total	337	100

Hastaların %16,9 u gebeliklerinde insülin tedavisi almak zorunda kalmışlar, kalan %83,1 i diyetle regüle olmuşlardır.

Tablo 4. GDM li Hastaların kullandığı progesteron türevi ve oranları

Progesteron - grup			
		sıklık	yüzde
	kullanmayan	278	82,5
	Progestan	31	9,2
	Progynex	16	4,8
	Prolutan depot	12	3,6
	Total	337	100

Hastaların %82,5 i gebeliği boyunca hiçbir progesteron türevi ilaç kullanmamıştır. Hastaların %9,2 si progestan, %4,8 i progynex, %3,6 ü Prolutan kullanmıştır.

Tablo 5. Hastaların doğum öncesi ultrasonografik ölçümlerinin değerleri

	N	Min	Max	ortalama: $\bar{x}$
BPD (hafta)	337	25	42	36,9
HC (hafta)	337	24	42	36,9
AC (hafta)	337	24	42	37,3
FL(hafta)	337	25	41	36,5
TFA (gram)	337	710	4700	3178,4
AFI	337	30	320	132,4

Çalışmaya katılan hastaların doğum öncesi son USG ölçümleri yapılmış; BPD si en yüksek olan 42 hafta, en az 25 hafta, ortalama 36,9 hafta ile uyumlu olarak ölçülmüştür. HC si en yüksek 42 hafta, en az 24 hafta, ortalama 36,9 hafata ile uyumlu olarak ölçülmüştür. AC si en yüksek 42 hafta, en az 24 hafta, ortalama 37,2 hafta ile uyumlu olarak ölçülmüştür. FL si en yüksek 41 hafta, en az 25 hafta, ortalama 36,5 hafta ile uyumlu olarak ölçülmüştür. AFI si en yüksek 320, en az 30, ortalama 132,4 olarak ölçülmüştür. TFA sı en yüksek 4700gr, en az 710gr, ortalama 3178gr olarak ölçülmüştür.

Tablo6.Hastaların doğum sonrası yenidoğan kilo ve apgarı

	N	Min	Max	ortalama: $\bar{x}$	SD
APGAR1	337	4	10	9,2	1,1
APGAR5	337	6	10	9,7	,5
DogumKilosu	337	1525	4565	3250,9	543,8

Doğum sonrası yenidoğan ağırlığı en yüksek olan 4565gr, en az 1525gr, ortalama 3250,9gr idi. Bebeklerin 1.dakika APGAR ı en yüksek olan 10, en düşük olan 4, ortalama 9,2 iken; 5.dakika APGAR ı en yüksek olan 10, en düşük olan 6, ortalama 9,7 idi.

Tablo7. Progestan,Progynex,Prolutan depot-İnsülin ilişkisi

Progestan-Prolutan-Progynex'in İnsülin ile İlişkisi					
			Diyet_İnsulin		Toplam
			Diyet	İnsulin	
Progestan (naturel mikronize progesteron+ titanyum dioksit)	Kullanmayan	n	246	51	297
		%	82,8	17,2	100
	Kullanan	n	34	6	50
		%	85,0	15	100
	Toplam	n	280	57	337
		%	83,1	16,9	100
Prolutan Depot(hidroksi progesteron kaproat)	Kullanmayan	n	271	53	324
		%	83,6	16,4	100
	Kullanan	n	9	4	13
		%	69,2	30,8	100
	Toplam	n	280	57	337
		%	83,1	16,9	100
Progynex(progesteron)	Kullanmayan	n	268	53	321
		%	83,5	16,5	100
	Kullanan	n	12	4	16
		%	75	25	100
	Toplam	n	280	57	337
		%	83,1	16,9	100

Çalışmaya katılan hastalardan Progestan kullanan ve İnsülin alanlar %15 dir. Progestan ve diyet insülin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (P=0,731>0,05).

ProlutanDepotkullanan ve İnsülin alanlar %30,8 dir. Prolutan depot ve diyet/insülin kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (P=0,174>0,05).

Progynex kullanan ve İnsülin olanlar %25 dir. Progynex ve diyet/insülin kullanımını arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (P=0,377>0,05).

Sonuçta progesteron türevi ilaç kullanmayanlar ile kullananlar arasında diyet-insülin tedavisi açısından bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

*Tablo8. OGTT0, OGTT1, OGTT2 sonuçlarının Diyet - insülin kullanımı üzerine etkisi*

	Diyet-İnsülin	N	ortalama	Standart sapma	P
OGTT0	Diyet	280	94,5	13,5	0,013
	İnsülin	57	100,4	16,5	
OGTT1	Diyet	280	155,7	40,4	0,00
	İnsülin	57	188,3	50,3	
OGTT2	Diyet	280	127,7	35,4	0,00
	İnsülin	57	151,5	44,0	

Diyetle regüle GDM tanılı hastaların OGTT 0.saat kan şekeri ortalaması 94,5 iken insülinle regüle olanların 0.saat kan şekeri ortalaması 100,4 idi ve istatistiksel açıdan insülin kullananların 0.saat kan şekeri ortalaması diyetle regüle olan gruba göre yüksekti (P<0,05).

Diyetle regüle GDM tanılı hastaların OGTT 1.saat kan şekeri ortalaması 155,7 iken insülinle regüle olanların 1.saat kan şekeri ortalaması 188,3 idi ve istatistiksel açıdan insülin kullananların 1.saat kan şekeri ortalaması diyetle regüle olan gruba göre yüksekti (P<0,05).

Diyetle regüle GDM tanılı hastaların OGTT 2.saat kan şekeri ortalaması 127,7 iken insülinle regüle olanların 2.saat kan şekeri ortalaması 151,5 idi ve istatistiksel açıdan insülin kullananların 2.saat kan şekeri ortalaması diyetle regüle olan gruba göre yüksekti (P<0,05).

*Tablo 9. Diyet - insülin kullanan grupların doğum Haftası, Yaş, Kilo , Boy, BMI açısından değerlendirilmesi*

	Diyet_İnsülin	N	ortalama	P
DogumHaftasi	Diyet	280	38,1	0,749
	İnsülin	57	38,0	
Yas	Diyet	280	30,4	<b>0,007</b>
	İnsülin	57	32,8	
Kilo	Diyet	280	79,8	0,153
	İnsülin	57	82,7	
BMI	Diyet	280	30,4	<b>0,016</b>
	İnsülin	57	31,9	

Çalışmaya katılan GDM li hastalardan insülin kullanan 57 hasta olup, 280 hasta diyetle regüle edilmiştir. Diyetle regüle olan GDM li hasta grubunun yaş ortalaması 30,4 , doğum haftası ortalaması 38,1 , kilo ortalaması 79,8 , BMI ortalaması 30,4 tür. İnsülin ile regüle olan hasta grubunun doğum haftası ortalaması



38,08 ,yaş ortalaması 32,85 , ortalama kilosu 82,75 , ortalama BMI 31,90 dır.İnsülin kullanan grup ile diyetle regüle olan grup arasında yaş,kilo,doğum haftası ortalamaları açısından istatistiksel açıdan fark tespit edilmemiştir.(  $p>0,05$ ). Ancak insülin kullanan grubun BMI ve yaş ortalaması diyetle regüle olan grubun BMI ve yaş ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0,05$ ).

*Tablo 10. İnsülin kullanan ve diyetle regüle olan gruplar arasında USG ölçüm değerlerinin karşılaştırılması*

	Diyet_İnsülin	N	ortalama	P
BPD	Diyet	280	36,9	0,513
	İnsülin	57	37,1	
HC	Diyet	280	36,9	0,357
	İnsülin	57	37,2	
AC	Diyet	280	37,2	0,166
	İnsülin	57	37,7	
FL	Diyet	280	36,5	0,961
	İnsülin	57	36,5	
TFA	Diyet	280	3161,4	0,239
	İnsülin	57	3261,6	
AFI	Diyet	280	132,6	0,897
	İnsülin	57	131,8	

Çalışmaya katılan hastalardan insülin kullanmış olanların Doğum öncesi son ölçülen USG değerlerinden BPD ortalaması 37,12 hf (  $p:0,513$  ) , HC ortalaması 37,24 hf (  $p:0,357$ ), AC ortalaması 37,75 hf (  $p:0,166$ ), FL ortalaması 36,50 hf (  $p:0,961$ ), AFI ortalaması 131,84 (  $p:0,89$ ), TFA ortalaması 3261gr (  $p:0,239$ ) olarak saptanmıştır.İnsülin kullanmayıp diyetle regüle olanların BPD ortalaması 36,90 hf , HC ortalaması 36,92 hf, AC ortalaması 37,23 hf , FL ortalaması 36,52 hf , AFI ortalaması 132,60 , TFA ortalaması 3161,46 gr dır.

Gruplar arasında BPD, HC, AC ve FL ortalaması açısından fark bulunmamıştır( $P>0,05$ ).

*Tablo 11. Diyet/insülin kullanımının APGAR1, APGAR5, doğum kilosu açısından karşılaştırılması*

	Diyet_İnsülin	N	ortalama	P
APGAR1	Diyet	280	9,2	0,725
	İnsülin	57	9,1	
APGAR5	Diyet	280	9,7	0,826
	İnsülin	57	9,7	
DogumKilosu	Diyet	280	3232,7	0,175
	İnsülin	57	3340	

Çalışmaya katılan hastalardan insülin kullanmış olanların ortalama 1.dakika APGAR ı 9,17 (  $p:0,725$ ), 5.dakika APGAR ı 9,77 (  $p:0,826$ ), doğum kilosu 3340gr (  $p:0,175$ ), GDM tanısı aldığı hafta 25,50 hf(  $p:0,440$ ) dır. İnsülin kullanmayıp diyetle

regüle olanların ortalama 1.dakika APGAR ı 9,23 , 5.dakika APGAR ı 9,78 , doğum kilosu 3232,77gr , GDM tanısı aldığı hafta 25,36 hf dır.

Gruplar arasında APGAR1, APGAR5, doğum kilosu değişkenleri değişkenleri açısından fark yoktur.(P>0,05).

*Tablo 12. OGTT0, OGTT1, OGTT2 değişkenlerinin ilaç kullamayan, Progestan, Prognex, Prolutan, kullananlar ile karşılaştırılması*

		N	Mean	Standart sapma	Minimu m	Maximum	P
OGTT0	kullanmayan	278	96,01	14,3	70	165	0,615
	Progestan	31	93,1	15,2	73	133	
	Prognex	16	93,8	9,2	78	118	
	Prolutan	12	92,9	17,1	71	132	
	Total	337	95,5	14,2	70	165	
OGTT1	kullanmayan	278	160,2	45,2	60	331	0,681
	Progestan	31	161,09	37,2	83	215	
	Prognex	16	169,9	42,06	110	228	
	Prolutan	12	172,2	31,6	101	209	
	Total	337	161,2	43,9	60	331	
OGTT2	kullanmayan	278	131,5	38,1	60	281	0,970
	Progestan	31	131,2	36,3	57	207	
	Prognex	16	132,3	42,9	80	204	
	Prolutan	12	137	37,4	74	195	
	Total	337	131,7	38,01	57	281	

Çalışmaya katılan hastaların 278 i progesteron türevi ilaç kullanmamış, 31 i progestan kullanmış, 16 sı progynex kullanmış, 12 si prolutan kullanmıştır.

Progesteron türevi ilaç kullanmayanların minumum OGTT0 sonucu 70, maximum OGTT0 sonucu 165,ortalama OGTT0 sonucu 96,01 (p:0,615>0,05) ; minumum OGTT1 sonucu 60, maximum OGTT1 sonucu 331, ortalama OGTT1 sonucu 160,27 (p:0,681>0,05) ; minumum OGTT2 sonucu 60, maximum OGTT2 sonucu 281, ortalama OGTT2 sonucu 131,55 dir.

Progestan kullananların minumum OGTT0 sonucu 73, maximum OGTT0 sonucu 133,ortalama OGTT0 sonucu 93,16 (p:0,615>0,05) ; minumum OGTT1 sonucu 83, maximum OGTT1 sonucu 215, ortalama OGTT1 sonucu 161,09 (p:0,681>0,05) ; minumum OGTT2 sonucu 57, maximum OGTT2 sonucu 207, ortalama OGTT2 sonucu 131,29 dir.

Prognex kullananların minumum OGTT0 sonucu 78, maximum OGTT0 sonucu 118, ortalama OGTT0 sonucu 93,81 (p:0,615>0,05) ; minumum OGTT1 sonucu 110, maximum OGTT1 sonucu 228, ortalama OGTT1 sonucu 169,93 (p:0,681>0,05) ; minumum OGTT2 sonucu 80, maximum OGTT2 sonucu 204, ortalama OGTT2 sonucu 132,37 dir.

Prolutan kullananların minumum OGTT0 sonucu 71, maximum OGTT0 sonucu 132, ortalama OGTT0 sonucu 92,91 (p:0,615>0,05) ; minumum OGTT1 sonucu 101, maximum OGTT1 sonucu 209, ortalama OGTT1 sonucu 172,25

( $p:0,681>0,05$ ) ; minumum OGTT2 sonucu 74, maximum OGTT2 sonucu 195, ortalama OGTT2 sonucu 137,00 dir.

Progesteron türevi ilaç kullanmayan grup ile Progestan, Prognex, Prolutan kullanan gruplar arasında OGTT0, OGTT1, OGTT2 saat ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.( $p>0,05$ ).

*Tablo13. Dogum haftası, yaş , boy, BMI in ilaç kullamayan, Progestan, Prognex, Prolutan, kullananlara göre karşılaştırılması*

		N	ortalama	Standart sapma	Minimum	Maximu m	p
Dogum Haftasi	kullanmayan	278	38,1	1,3	30	41	
	Progestan	31	37	1,4	34	40	0,447
	Prognex	16	37,6	2,3	32	39	
	Prolutan	12	38,2	0,8	37	40	
	Total	337	38,1	1,4	30	41	
Kilo	kullanmayan	278	80,3	14,5	50	124	
	Progestan	31	81,9	13,6	53	117	0,498
	Prognex	16	80,6	13,4	56	104	
	Prolutan	12	74,5	6,5	64	86	
	Total	337	80,2	14,2	50	124	
BMI	kullanmayan	278	30,6	4,2	20	43	
	Progestan	31	31,6	4,3	22	40	0,392
	Prognex	16	30,6	4,3	23	39	
	Prolutan	12	29,2	2,9	25	34	
	Total	337	30,6	4,2	21	43	

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların doğum haftası ortalama 38,18 hf ( $p:0,447$ ), minumum 30 hf, maximum 41 haftadır. Progestan kullananların doğum haftası ortalama 37,93 hf, minumum 34 hf, maximum 40 hf dir. Prognex kullananların doğum haftası ortalama 37,68 hf, minumum 32 hf, maximum 39 hf dir. Prolutan kullananların doğum haftası ortalama 38,25 hf, minumum 37 hf, maximum 40 hf dir. Gruplar arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların doğumdaki ağırlığı ortalama 80,33 kg ( $p:0,498$ ) , minumum 50 kg, maximum 124 kg dir. Progestan kullananların ağırlığı ortalama 81,96 kg, minumum 53 kg, maximum 117 kg dir. Prognex kullananların ağırlığı ortalama 80,68 kg, minumum 56 kg, maximum 104 kg dir. Prolutan kullananların ağırlığı ortalama 74,58 kg minumum 64 kg, maximum 86 kg dir. Gruplar arasında hasta ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ )

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların BMI ortalama 30,63 ( $p:0,392$ ) , minumum 21,8 , maximum 43,5 tir. Progestan kullananların BMI ortalama 31,62 , minumum 22,1 , maximum 40,5 tir. . Prognex kullananların BMI ortalama 30,62 , minumum23,6 , maximum 39,2 dir. Prolutan

kullananların BMI ortalama 29,21 , minumum 25,7 , maximum 34,2 dir. Gruplar arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(p>0,05).

*Tablo 14. 36. hafta USG sindeki BPD, HC, AC, FL, AFI, TFA ölçümlerinin progesteron kullanmayan, progestan, progynex, prolutan, kullananlar ile karşılaştırılması*

		N	Mean	Std. Sapma	Minimum	Maximum	P
BPD	kullanmayan	278	37,02	2,2	25	42	
	Progestan	31	36,9	1,9	33	40	0,165
	Progynex	16	35,7	3,4	26	40	
	Prolutan	12	36,5	1,3	34	39	
	Total	337	36,9	2,3	25	42	
HC	kullanmayan	278	37,04	2,3	24	42	
	Progestan	31	36,9	2,2	32	41	
	Progynex	16	36,2	3,3	27	40	0,534
	Prolutan	12	36,5	1,7	33	39	
	Total	337	36,9	2,3	24	42	
AC	kullanmayan	278	37,4	2,5	24	42	
	Progestan	31	36,9	2,03	31	40	
	Progynex	16	36,4	3,8	26	41	0,276
	Prolutan	12	36,7	1,6	34	39	
	Total	337	37,3	2,5	24	42	
FL	kullanmayan	278	36,5	2,2	25	41	
	Progestan	31	36,3	2,1	31	40	0,849
	Progynex	16	36,1	3,5	27	40	
	Prolutan	12	36,3	1,6	33	38	
	Total	337	36,5	2,2	25	41	
TFA	kullanmayan	278	3201,7	584,1	710	4700	
	Progestan	31	3107,9	498,8	1775	4010	
	Progynex	16	2988,4	793,7	1026	3773	0,399
	Prolutan	12	3073,5	489,5	2500	4288	
	Total	337	3178,4	585,2	710	4700	
AFI	kullanmayan	278	132,2	40,8	30	320	
	Progestan	31	137,09	35,4	80	250	
	Progynex	16	126,75	29,7	68	175	0,865
	Prolutan	12	132,5	52,2	50	225	
	Total	337	132,4	40,2	30	320	

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden BPD ortalaması 37,02 hf (p:0,165), minumum 25 hf, maximum 42 hf ile uyumlu ölçülmüş. Progestan kullananların BPD ortalaması 36,96 hf, minumum 33 hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Progynex kullananların BPD ortalaması 35,75 hf, minumum 26hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Prolutan kullananların BPD ortalaması 36,5 hf, minumum 34 hf , maximum 39 hf ile uyumlu

ölçülmüştür. Gruplar arasında BPD ortalamaları açısından anlamlı fark yoktur.( $p>0,05$ )

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden HC ortalaması 37,04 hf ( $p:0,534$ ), minimum 24 hf, maximum 42 hf ile uyumlu ölçülmüş. Progestan kullananların HC ortalaması 36,93 hf, minimum 32 hf , maximum 41 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Progynex kullananların HC ortalaması 36,25 hf, minimum 27 hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Prolutan kullananların HC ortalaması 36,50 hf, minimum 33 hf , maximum 39 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Gruplar arasında HC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden AC ortalaması 37,44 hf ( $p:0,276$ ), minimum 24 hf, maximum 42 hf ile uyumlu ölçülmüş. Progestan kullananların AC ortalaması 36,93 hf, minimum 31 hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Progynex kullananların AC ortalaması 36,43 hf, minimum 26hf , maximum 41 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Prolutan kullananların AC ortalaması 36,75 hf, minimum 34hf , maximum 39 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Gruplar arasında AC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden FL ortalaması 36,57 hf ( $p:0,849$ ), minimum 25 hf, maximum 41 hf ile uyumlu ölçülmüş. Progestan kullananların FL ortalaması 36,32 hf, minimum 31 hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Progynex kullananların FL ortalaması 36,18 hf, minimum 27hf , maximum 40 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Prolutan kullananların FL ortalaması 36,33 hf, minimum 33 hf , maximum 38 hf ile uyumlu ölçülmüştür. Gruplar arasında FL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden AFI ortalaması 132,28 ( $p:0,865$ ), minimum 30 , maximum 320 olarak ölçülmüş. Progestan kullananların AFI ortalaması 137,09 , minimum 80 , maximum 250 ölçülmüştür. Progynex kullananların AFI ortalaması 126,75 , minimum 68 , maximum 175 ölçülmüştür. Prolutan kullananların AFI ortalaması 132,50 , minimum 50 , maximum 225 ölçülmüştür. Gruplar arasında AFI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastalardan Progesteron türevi ilaç kullanmayanların USG ölçümlerinden TFA ortalaması 3201,73 gr ( $p:0,399$ ), minimum 710 gr , maximum 4700 gr olarak ölçülmüş. Progestan kullananların TFA ortalaması 3107,96 gr , minimum 1775 gr , maximum 4010 gr olarak ölçülmüştür. Progynex kullananların TFA ortalaması 2988,43gr , minimum 1026 gr , maximum 3773 gr olarak ölçülmüştür. Prolutan kullananların TFA ortalaması 3073,50gr , minimum 2500 gr , maximum 4288 gr olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında TFA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur( $p>0,05$ ).

Tablo 15. Progesteron kullanan hasta grubu ile kullanmayan hastalar arasından oluşturulmuş yaş ve BMI eşitlenmiş hasta grubu arasında OGTT0, OGTT1, OGTT2 sonuçlarının karşılaştırılması

	Progesteron	N	Ort.	Std. sapma	p
OGTT0	Kullanmayan	30	90	9,3	0,898
	Kullanan	30	91	14,2	
OGTT1	Kullanmayan	30	156	33,7	0,097
	Kullanan	30	170	34,2	
OGTT2	Kullanmayan	30	137	29,2	0,913
	Kullanan	30	136	42,6	

Yaşları ve BMI değerleri birbirine yakın olan hiçbir progesteron türevi ilaç kullanmayan ve herhangi bir progesteron türevi ilaç kullanan iki ayrı grup arasında OGTT 0, OGTT 1 ve OGTT 2. saat değerleri karşılaştırıldı. Test sonucuna göre Progesteron türevi ilaç kullanmayan grup ile progesteron türevi ilaç kullanan grup arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransıdır. (1). Gebeliğin seyri esnasında anne karnındaki fetusun gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glukoz metabolizmasında bir takım değişiklikler olur. Bu değişikliklerden en önemlisi artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren rastlanmaktadır. Bu da insülinin kan glukozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan human plasental laktojen (HPL)'in bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır (6,7). Önce annenin daha sonra fetusun hiperglisemisi ile fetal hiperinsülinemi ve makrozomi tablosu yanı sıra akciğerlerde respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi klinik tablolar oluşturabileceğinden GDM anne sağlığı ve fetus hayatı için 24. gebelik haftasından itibaren kontrol edilmesi gereken bir metabolik bozukluktur (8,9).Bütün gebe kadınlar glikoz intoleransı yönünden taranmalıdır. Çünkü araştırmalar klinik özellikler veya geçmiş obstetrik hikayeye dayanan selektif taramaların yetersiz olduğunu göstermiştir. Tüm gebelere oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

Abortus imminens ve tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde progesteron desteği obstetri pratiğinde uzun süredir yaygın olarak kullanılmakta olan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ayrıca son zamanlarda özellikle son dekatta preterm eylemin önlenmesinde progesteron tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir. Med PJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 37 haftanın altında preterm doğum öyküsü bulunan 459 gebe ve 16-20. Haftalarda başlanarak 17-alfa-OH-progesteron tedavisi başlanmış ve tedavinin preterm doğumu önlemede ve perinatal morbiditeyi azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Yine Fonseca EB ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vajinal progesteron uygulamasının preterm

doğumu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (95). Markham K. Ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da 16. Haftada başlanan progesteron tedavisinin preterm doğumu önlemede etkin olduğu bildirilmiştir (96,97).

Gerek abortus imminens gerekse tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile progesteron tedavisi başlanmış hastalar ve pretermeylem profilaksisi nedeni ile ikinci trimesterden itibaren düzenli olarak oral yada parenteral progesteron türevi tedavisini gebeliğinin 36. haftasına kadar devam ettirmiş olanlar çalışmamıza GDM tanısı alıp progesteron kullanma öyküsü olanlar şeklinde dahil edilmiştir. Gebelikte sentezlenen çeşitli hormonlar örneğin Östrojen, plasental laktojen ve human koryonik somatomamotropin ve progesteron, insülin direnci gelişiminden ve hiperglisemiden sorumludur. Özellikle progesteronun insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Gebe ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada progesteronun azalmış insülin duyarlılığına sebep olduğu gösterilmiştir (98). Ayrıca çeşitli çalışmalarda yalnız progesteron içeren oral kontraseptiflerle artmış insülin rezistansı arasında ilişki tespit edilmiştir (99,100).

Yakın zamanda Aldhoon-Hainerová I ve arkadaşları adolesanlarda yaptıkları çalışmada HOMA-IR değeri ile endojen hormon seviyeleri arasında ilişkiyi incelemişler ve kız adolesanlarda endojen progesteron düzeyi ile HOMA-IR değerlerinin korele olduğunu tespit etmişlerdir ( 101).

Hofmann Ave arkadaşları ise yaptıkları sıçan çalışmasında artmış steroid hormon seviyelerinin ve bunların arasında da progesteron düzeylerinin obesite ve tip 2 diabet gelişiminde rolü olduğunu savunmuşlardır (102). Bundan yola çıkarak literatürü incelediğimizde gebelikte progesteron kullanımının insülin rezistansı ile ilişkisini araştıran çalışmalar bildirilmiştir.

Egerman ve arkadaşları 17 alfa hidroksi progesteron kaproat kullanım öyküsü olan gebelerde yaptıkları inceleme sonucunda 35 yaş üzerindeki obez gebelerde 17 alfa hidroksi progesteron kaproat kullanımının gestasyonel diabet sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir (103).

Nunes VA ve arkadaşları progesteronun insulin sentezleyen hücrelerde apoptozis yol açtığını yatıkları çalışmada göstermişlerdir (104).

Thaddeus P ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada 110 adet gebeliğinde hafatalık intramuskuler 17-alfa hidroksiprogesteron kullanan gebeyi benzer BMI ve yaşta 330 progesteron kullanmayana gebe ile karşılaştırmış ve



eksojen progesteron kullanımının insülin rezistansı ve GDM ile ortaklık gösterdiğini bildirmişlerdir (20).

Cyntia Gyamfi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hafatalık 17 alfa hidroksiprogesteron kullanımının hem tekil hem de çoğul gebeliklerde yüksek GDM ile birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir (21).

Waters ve arkadaşlarıda haftalık im17 alfa hidroksi progesteron kaproat kullanımının oral glukoz tolerans testlerini etkilediğini göstermişlerdir. (105).

Dahası Xiang ve arkadaşları gestasyonel diabetes öyküsü olan kadınlarda yaptıkları çalışmada uzun etkili enjektabl progesteron kontrasepsiyon yöntemi kullananlarda tip 2 diabetes sıklığının arttığını bildirerek progesteron diabetes ilişkisine dikkatleri çekmişlerdir (106).

Brănişteanu ve arkadaşları ile Picard F ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmalarında progesteron reseptörleri bloke edilen farelerde glukoz toleransının arttığını göstermişlerdir (107,108).

Andrei Rebarder ve arkadaşları dapreterm doğumu önlemek amacı ile 17 alfa hidroksi progesteron kullanımının GDM gelişme riskini arttırdığını ve bu nedenle bu hasta gruplarında erken GDM taramasının yapılması gerekebileceği bildirilmiştir (22).

Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında gebelik takipleri yapılmış olan ve GDM tanısı almış olan 337 hasta incelendi. Hastaların yaş aralığı 17-46 yaş, ortalama yaş 30 idi ve homojen bir dağılım göstermekte idi. BMI açısından tüm grup incelendiğinde minimum değer 21 maksimum değer 43 olduğu ortalamasının ise 30,6 olduğu tespit edildi. Hastaların% 94,6 kadarının BMI 25 in üzerinde idi ve kilolu ve obez olarak değerlendirildi. Bu, aslında obezitenin artmış insülin direncine katkısı göz önüne alındığında şaşırtıcı bir sonuç olmadı. Hastaların %28,8 kadarının 1. Gebeliği , %71,2 kadarının ise 2 ve üzeride gebeliği mevcut idi. GDM tanısı aldığı haftalar açısından grup incelendiğinde hastaların %78,3 ünün 26.hafta ve ve öncesinde GDM tanısı aldığı tespit edildi. Bu da kliniğimizde GDM taramasının yaygın olarak 26. Haftada yapıldığını göstermektedir ve bu literatürdeki universal önerilere uygundur. Tüm grubun GDM tanısı aldığı hafta ortalaması 25.3 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumlu olarak gözlemlenmiştir (109,110).

Hastaların %83,1 i diyetle regüle GDM, %16,9 u ise insülinle regüle GDM tanısı almıştır ve bu oran literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir (111).

Progesteron oral, progynex ampul ve prolutan depot ampul kullanan hasta grupları tek tek insülin kullanım gereksinimi açısından incelendiğinde diyetle regüle olan ve insülin kullananlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bu üç progesteron kullanımının da GDM tanısı almış olan hastalarda insüline geçişte etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu açıdan literatür incelendiğinde 17-alfa hidroksi progesteron yada diğer progesteron türevlerinin GDM tanısı alan hastalarda insülin kullanım sıklığını değiştirip değiştirmediğine dair veri bulunmamıştır. Bu açıdan yeni değerlendirmelerin yapılacağı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda ayrıca OGTT 0, 1 ve 2. Saat değerleri ve insülin tedavisine geçiş açısından değerlendirme yapıldı. 75 gr OGTT nin 0, 1 ve 2. Saat değerleri insülin gereksinimi gösteren grupta, diyetle regüle olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Buda literatürle uyumlu idi (112).

Thaddeus p. ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada 50 gr OGTT 1. Saat sonuçlarını 17 hidroxiprogesteron tedavisi alan ve almayan hastalarla karşılaştırmışlar ve tedavi alan grupta anlamlı olarak yüksek değerler olduğunu bildirmişlerdir (20). Ancak Wolfe ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada preterm eylemde profilaksi amaçlı 17 hidroksi progesteron tedavisi verdikleri grup ile kontrol grubu arasında 50 gr OGTT 1. Saat değerleri ve GDM sıklığını araştırmışlar ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.

Biz de çalışmamızda her üç tür progesteron tedavisi alan grubu tedavi almayan GDM hastaları ile karşılaştırdığımızda 75 gr OGTT 0, 1 ve 2. Saat değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit etmedik. Ancak bu karşılaştırmada ilaç kullanan ve kullanmayan gruplardaki hastalar yaş ve BMI açısından dengelenmediği için her progesteron kullanan grup için +/- 5 yaş ve +/- 2 BMI açısından match edilmiş gruplar belirlendi. Bu gruplar arasında 75 gr OGTT 0,1,2 saatleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Progesteron oral, Progynex ampul ve prolutan depot ampul kullanan hasta grupları kullanmayan grup ile karşılaştırıldığında doğumdaki kiloları ve BMI açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Katherin Wolf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada progesteron kullanan ve kullanmayanlar arasında doğumdaki maternal kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu bu çalışmadan farklı olarak GDM tanısı almış olanlardan oluşmaktadır. Dolayısıyla Katherine Wolf ve arkadaşlarının

alışmasına ek olarak GDM olan hasta gruplarında progesteron kullanımının kilo alımı üzerinde etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Gruplar 36. Hafta USG ölçümleri açısından da değerlendirilmiştir. Buna göre Progestan oral, Progynex ampul ve prolutan depot ampul kullanan hasta grupları ile progsteron kullanmamış olan grup arasında 36. Hafta USG de BPD, HC, AC, FL, AFI, TFA ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada,progesteron türevi ilaç kullanımı ile 75 gr OGTT değerleri ve gebelik sonuçları açısından anlamlı fark oluşturmadığını tespit ettik. Ayrıca tüm progesteron kullanımlarının da GDM tanısı almış olan hastalarda insüline geçişte etkisinin olmadığı sonucuna vardık. Her ne kadar literatürde 17 hidroksi progesteron kaproat kullanımının GDM sıklığını arttırdığına ilişkin veriler olsa da diğer progesteron preparatları ve GDM sıklığını inceleyen veriler bulunmamaktadır. Preterm eylem profilaksisi endikasyonunda progesteron kullanımının artmasıyla paralel olarak tüm progesteron türevi preparatların GDM ile ilişkisini inceleyen geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2003.(suppl 1):26
2. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003.
3. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 162-182, 2002
4. Leon SPEROFF, Robert W. GLASS, Nathan G. KASE Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 5. Baskı 1996 Gebelik endokrinolojisi ve Prostaglandinler
5. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrin Rev* 1990; 11:124.
6. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
7. Engelgau MM: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-791,
8. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes and pregnancy. İn: Creasy RK, Resnik R eds. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practise*. Philadelphia:WB Saunders, 1999:964-995.
9. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes Care* 40 suppl 1991
10. Begum-Hasan J, Murphy BEP. In vitro stimulation of placental progesterone production by 19-Nortestosterone and C19 steroids in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:838.
11. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 1978 ;33:69-81.
12. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med*. 1993 27;328:1509-13.
13. Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16:CD005943.

14. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28:983-90
15. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341:660-6
16. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000 ;21:514-50. Review
17. Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 ;2:107-15
18. Kuon RJ<sup>1</sup>, Shi SQ, Maul H, Sohn C, Balducci J, Maner WL, Garfield RE. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 ;202:455.e1-9
19. O'Sullivan MD<sup>1</sup>, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 ;202:453.e1-4
20. Waters, Thaddeus; Schultz, Brett... Show all.699: Impact of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Published 2008. Volume 199, Issue 6, S
21. Cynthia Gyamfi MD, Amanda L. Horton MD, Valerija Momirova MS, Dwight J. Rouse MD, Steve N. Caritis MD, Alan M. Peaceman MD, Anthony Sciscione DO, Paul J. Meis MD, Catherine Y. Spong MD, Mitchell Dombrowski MD, Baha Sibai MD, Michael W. Varner MD, Jay D. Iams MD, Brian M. Mercer MD, Marshall W. Carpenter MD, Julie Lo MD, Susan M. Ramin MD, Mary Jo O'Sullivan MD, Menachem Miodovnik MD and Deborah Conway MD. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009-10-01, Volume 201, Issue 4, Pages 392.e1-392.e5,
22. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, Saltzman DH. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care.* 2007 ;30:2277-80
23. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 1997. *Diabetes Care* 1998;21:B1
24. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:152-161
25. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156

26. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2004;103:526-533
27. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005;28:579-584
28. Metzger BE. Biphasic effect of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes*, 1991;2:99-105
29. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:1008-1014
30. 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;180:903-916
31. Kristine YL, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol* 2007;50:938-948
32. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric endocrinology and Metabolism* 2000;13:343-356
33. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevch I, Leitner JW, et al. Increased p85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005;280:37489-37494
34. Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:255-263
35. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, 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; 49:603-610
36. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, et al. Downregulated IRS-1 and PPAR gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:522-533
37. Bükülmez O, Durukan T. Gestasyonel diabet-Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E. Güneş kitabevi, 1. Baskı Ankara 1996:378-383
38. Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy. Have all problems been solved. *Am J Med* 1981;70:613-618
39. Wilson JD, Poster DW. Diabetes in Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, 8th ed. 1992:993-1005

40. Hollingsworth AK. Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol*, 1983;10:593-594
41. Geilis SS, Hsia DY: The infant of diabetic mother. *Am J Dis Child* 1999;97:11
42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
43. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:506-
44. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992. Vol 21, 2:433-456
45. Brody A, Veland K, Kase N. Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange, 1989; 247272,
46. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.
47. Spellacy WN. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopper A. (Eds): *Endocrinology in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161-175.
48. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. *Metabolism* 1977; 26:151-156
49. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657
50. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2003;20:506-507
51. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subject and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:60-67
52. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568-573
53. Haris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988;11:402-411
54. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Preservation of pancreatic betacell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803
55. Barbour LA, Kirwan JP, McCurdy CE, Catalano PM, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:112-119



56. Kirwan JP, Hauguel-De-Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-2213
57. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, et al. Phosphorylation of Ser 307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002;277:1531-1537
58. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel Hook, et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377-2386
59. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:1078-1085
60. ACOG Practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;30:525-538
61. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:49-55
62. Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:949-958
63. Shivvers SA, Lucas MJ. Gestational diabetes. Is a 50-g screening result > or = 200 mg/dL diagnostic? *J Reprod Med* 1999;44:685-688
64. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:125-139
65. Alberti KGMM, Zimmet PZ; for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
66. Jensen DM, Sørensen B, Feilberg-Jørgensen N, Westergaard JG, et al. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17:281-286
67. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetrics population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-873
68. James AH. Pregnancy associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;277-285
69. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153-168
70. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-219
71. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-271

72. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, et al. Maternal smoking, obesity and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120:505-509
73. RCOG. Green-top guideline no. 37 reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinicalguidance/reducing-risk-of-thrombosis-greentop37>. (accessed 5 Jan 2010)
74. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636650
75. . Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:9-14
76. Clausen T, Burski TK, Øyen N, et al. maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:887-894
77. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen I, et al. Pregnancy outcome and pre-pregnancy body mass index in 2459 glucose tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:239-244
78. Parry S, Severs CP, Sehdev HM, Macones GA, et al. Ultrasonographic prediction of fetal macrosomia. Association with Cesarean delivery. *J Reprod Med* 2000;45:17-22
79. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40:121-125
80. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30:169-174
81. Ornoy A. growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endokrinol Rev* 2005;3:104-109
82. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji 2. Baskı, İstanbul, 2001, (37) : 533- 45.*
83. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, 1312-18.*
84. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Cilt 1. 1991 Merk yayıncılık İstanbul. 1992;74760.*
85. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980 ;2 :554-559.
86. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N.Engl.j Med* 1998;319:189-194.
87. Buster JE, Pisarska MD: Medical Management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:23-30.
88. Schneider MA, Dauies MC, Honour JW, The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation, *Fertil Steril* 1993; 59:1059.

89. Bhattacharyya S, Chaudhary J, Das C. Antibodies to hCG inhibit progesterone production from human syncytiotrophoblast cells. *Placenta* 1992; 13:135.
90. Mitchell BF, Chalis JRG, Lukash L. Progesterone synthesis by human amnion, chorion, and decidua at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:349.
91. Rotchild I. Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy, in Bardin C W, Milgram E, Mauvais-Jurvis P, editors, *Progesterone and progestins*. Raven Press, New York, 1983; pp 219-229.
92. Partsch C-J, Sippell WG, Mackenzie ĪZ, Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 15-20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:969.
93. Clarke C.L., Zaino R.J., Feil P.D. Monoclonal antibodies to human progesterone receptor: characterization by biochemical and immunohistochemical techniques. *Endocrinology* 1987; 121:1123-1132.
94. Hovland A.R., Powell R.L., Takimoto G.S. An N-terminal inhibitory function, IF, supresses transcription by the A-isoform but not the B-isoform of human progesterone receptors. *J Biol Chem* 1998; 273:5455-5460.
95. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 ;188:419-24.
96. Markham KB, Walker H, Lynch CD, Iams JD. Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2014 ;123:34-9.
97. Markham KB, Walker H, Lynch CD, Iams JD. Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2014 ;123:669.
98. Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta -cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:15644-8
99. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006 ;29:613-7
100. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk.. *Diabetes Care.* 2003 ;26:216-25. Review
101. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Hill M, Hainer V. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. *Metabolism.* 2017 ;67:90-98.
102. Hofmann A, Peitzsch M, Brunssen C, Mittag J, Jannasch A, Frenzel A, Brown N, Weldon SM, Eisenhofer G, Bornstein SR, Morawietz

- H.Elevated Steroid Hormone Production in the db/db Mouse Model of Obesity and Type 2 Diabetes.Horm Metab Res. 2017 ;49:43-49.
103. Egerman R, Ramsey R, Istwan N, Rhea D, Stanziano G.Maternal characteristics influencing the development of gestational diabetes in obese women receiving 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate.J Obstet Gynecol. 2014;2014:563243.
104. Nunes VA, Portioli-Sanches EP, Rosim MP, Araujo MS, Praxedes-Garcia P, Valle MM, Roma LP, Hahn C, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Azevedo-Martins AK.Progesterone induces apoptosis of insulin-secreting cells: insights into the molecular mechanism. J Endocrinol. 2014 ;221:273-84.
105. Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM.Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy.Obstet Gynecol. 2009 ;114:45-9.
106. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA.Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with priorgestational diabetes mellitus.Diabetes Care. 2006 ;29:613-7.
107. Brănișteanu DD, Mathieu C.Progesterone in gestational diabetes mellitus: guilty or not guilty?Trends Endocrinol Metab. 2003 ;14:54-6.
108. Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J.Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta -cell proliferation.Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 ;99:15644-8.
109. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus.AUCommittee on Practice Bulletins--Obstetrics SO,Obstet Gynecol. 2013;122:406.
110. Classification and Diagnosis of Diabetes.American Diabetes Association Diabetes Care. 2017 ;40:S11-S24
111. Fazel-Sarjoui Z, Khodayari Namin A, Kamali M, Khodayari Namin N, Tajik A.Complications in neonates of mothers with gestational diabetes mellitus receiving insulin therapy versus dietary regimen.Int J Reprod Biomed (Yazd). 2016 ;14:275-8.
112. Bonomo M,Çetin I, Pisoni MP, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated onultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabetes Metab 2004; 30:237.