



T. C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS VE
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARDA GLİKOLİZE HEMOGLOBİN A1C
(HBA1C) DÜZEYİ VE ÇEŞİTLİ
PARAMETRELER İLE İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ
TRİMESTER GEBELİK KOMPLİKASYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İSA KAPLAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER

AYDIN-2019

T. C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS VE
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARDA GLİKOLİZE HEMOGLOBİN A1C
(HBA1C) DÜZEYİ VE ÇEŞİTLİ
PARAMETRELER İLE İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ
TRİMESTER GEBELİK KOMPLİKASYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İSA KAPLAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER

AYDIN-2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimine başladığım günden bu güne kadar olan süreçte eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma ayrı ayrı teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarımın her birine tek tek teşekkür eder bir ömür boyu başarılı olmalarını dilerim. Ayrıca beraber çalıştığım hemşire ve personelimin hepsine tek tek teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında benden tecrübelerini esirgemeyen bilgi ve deneyimini paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selda DEMİRCAN SEZER'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca gerek ilk histerektomi olsun gerek diğer vakalar olsun yılların deneyimini büyük bir sabırla benimle paylaşan iyi bir cerrah olmam için gece gündüz demeden uğraşan bir aile büyüğüm kadar sevdiğim saygıdeğer Prof. Dr. Hasan YÜKSEL hocama ayrıca çok ama çok teşekkür ediyorum. Anabilim dalı başkanımız ve çok kıymetli hocam Prof. Dr. Arif Aktuğ ERTEKİN hocama engin bilgileri, emekleri, bizim için çabaları ve bir aile büyüğü gibi her sorunumuzla ilgilendiği için ayrıca teşekkürlerimi iletiyorum.

Yine Prof. Dr. Samet KAFKAS hocama engin tecrübeleri, hoş sohbeti ve emekleri için teşekkürlerimi iletiyorum. Prof. Dr. Hamit Alper TANRIVERDİ hocamada emekleri için içten teşekkürlerimi iletiyorum. Dr. Öğretim Üyesi Emre ZAFER ve Doç. Dr. Meryem EKEN hocalarıma bir aile büyüğü gibi bizimle ilgilenmeleri, emekleri ve gayretleri için teşekkürlerimi iletiyorum.

Dr. Öğretim Üyesi Tolga ATAKUL hocama gerek ameliyat tecrübelerini bize aktarması gerek bizlere olan güveni ve bir abi gibi her sorunumuz ile ilgilendiği için teşekkürlerimi iletiyorum. Dr. Öğretim Üyesi Özgür Deniz TURAN hocama bir abi gibi bizimle ilgilenmesi ve aktardığı klinik tecrübeler için teşekkürlerimi iletiyorum. Tez jürimde olan Prof. Dr. Mert KÜÇÜK hocama benim için verdiği emek ve değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca bu zor asistanlık eğitimi sürecinde iki çocuğuma annelik yapan benim kahrımı çeken biricik eşim Nihal KAPLAN'a çok ama çok teşekkür ediyorum. Bana bakan büyüten bu günlere getiren annem Neriman KAPLAN ve babam Mehmet KAPLAN'a sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Dr.İsa KAPLAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
EKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyoloji ve İnsidansı	5
2.3. Diabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırması	5
2.4. Diabetes Mellitus Tipleri	8
2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	8
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	9
2.4.4. Sınırdaki Gestasyonel Diabetes Mellitus	9
2.5. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	10
2.6. Diabetes Mellitus Klinik Bulguları	11
2.7. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	12
2.8. Gebelikte Diabet Tanı ve Taraması	13
2.9. Gebelikte Diabet Yönetimi	16
2.9.1. Medikal Nutrisyon Tedavisi	17
2.9.2. Egzersiz	17
2.9.3. İnsülin Tedavisi	18
2.9.4. Antepartum İzlem	19
2.10. Diabetin Fetal ve Obstetrik Komplikasyonları	21
2.10.1. Abortus	22
2.10.2. Konjenital Anomaliler	22
2.10.3. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi/Eklampsi	23
2.10.4. İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı ve SGA	27

2.10.5.	Erken Doğum Eylemi	28
2.10.6.	Oligohidramniosis-Polihidramniosis	28
2.10.7.	Makrozomi ve LGA	29
2.10.8.	İn Utero Mort Fetalis	31
2.10.9.	Doğum Yaralanmaları	32
2.10.10.	Plasental Anomaliler	32
2.10.11.	İntrahepatik Kolestaz	33
2.11.	Diabetin Maternal Komplikasyonları	33
2.11.1	Akut Komplikasyonlar	33
2.11.1.1.	Hipoglisemi	33
2.11.1.2.	Hiperglisemi	33
2.11.2.	Kronik Komplikasyonlar	34
2.11.2.1	Retinopati	34
2.11.2.2	Nefropati	34
2.11.2.3.	Nöropati	35
2.11.3.	Üriner Enfeksiyonlar	35
2.12.	Diabetin Neonatal Komplikasyonları	35
2.12.1.	Respiratuar Distres Sendromu	35
2.12.2.	Hipoglisemi	36
2.12.3.	Polisitemi	36
2.12.4.	Hiperbilirubinemi	36
2.12.5.	Hipokalsemi/Hipomagnezemi	36
2.12.6.	Hipertrofik Kardiyomyoiti	37
2.13.	Diabet Tanı ve Takibinde Glikozile Hemoglobin (HbA1c) Önemi	37
2.14.	Diabetik Gebelerde Doğum Eylemi ve Doğum	39
2.15.	Diabetik Gebelerde Postpartum Bakım	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	41
4.	BULGULAR	44
5.	TARTIŞMA	67
6.	SONUÇ	76
	ÖZET	78

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	80
KAYNAKLAR	83
EKLER	108



TABLO DİZİNİ

Tablo No		Sayfa No
Tablo I.	Gebelikte Diabetin Sınıflaması (Priscila White Sınıflaması)	6
Tablo II.	Oral Glukoz Tolerans Testi ile GDM Tamı Kriterleri	16
Tablo III.	İlk Trimester HbA1c Değerleri ve Konjenital Anomali İlişkisi	23
Tablo IV.	Genel Özelliklerin Dağılımı	44
Tablo V.	Obstetrik Komplikasyonların İnsidansı	46
Tablo VI.	Yenidoğan Sorunları	47
Tablo VII.	GDM ve Pregestasyonel DM Arasında Komplikasyon Oranları	48
Tablo VIII.	Tip 1 DM ile Tip 2 DM Arasında Komplikasyon Oranları	50
Tablo IX.	VKI'ye Göre Komplikasyon Oranları	51
Tablo X.	Kilo Alımına Göre Komplikasyon Oranları	53
Tablo XI.	DM Hastalarında Yıllara Göre Komplikasyon Oranları	54
Tablo XII.	GDM Hastalarında Tedavi Şekline Göre Komplikasyon Oranları	56
Tablo XIII.	Kan Şeker Takiplerine Göre Komplikasyon Oranları	58
Tablo XIV.	HbA1c'ye Göre Komplikasyon Oranları	60
Tablo XV.	GDM Hastalarında HbA1c'ye Göre Komplikasyon Oranları	63
Tablo XVI.	Kan Şekeri Unregüle Olanlarda HbA1c'ye Göre Komplikasyon Oranları	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG:	American Colloge of Obstetricians and Gynecologists
ADA:	American Diabetes Association
AFI:	Amnion Fluid Index
APG:	Açlık Plazma Glukozu
β-hCG:	Beta Human Chorionic Gonadotrophin
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRL:	Crown Rump Lenght
CST:	Contraction Stres Test
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
DKA:	Diabetik Ketoasidoz
DM:	Diabetes Mellitus
DRL:	Dextroz Ringer Laktat
EDT:	Erken Doğum Tehditi
EMR:	Erken Membran Rüptürü
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT:	Gestasyonel Hipertansiyon
HAPO:	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
hPL:	Human Placental Lactogen
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
HbA1c:	Hemoglobin A1c
IADPSG:	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
L/S:	Lesitin/Sfingomyelin
ICA:	Island Cell Antibodies

IFG:	Impaired Fasting Glucose
IUGR:	Intrauterine Growth Retardation
İUÖF:	İn utero Ölü Fetus
Kcal/kg/gün:	Kilokalori/Kilogram/Gün
Kg/m²:	Kilogram/Metrekaare
Mg/dl:	Miligram/Desilitre
LGA:	Large For Gestational Age
mmol/L:	Milimol/Litre
mIU/mL:	Milinternationalunit/mililitre
MS:	Milattan Sonra
NDDG:	National Diabetes Data Group
NSG:	National Glycohemoglobin Standardization Program
NST:	Non Stres Test
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG:	Plazma Glukoza
PROM:	Premature Rupture of Membrans
RCOG:	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS:	Respiratuar Distress Sendromu
SAT:	Son Adet Tarihi
SGA:	Small For Gestational Age
USG:	Ultrasonografi
Ü/Kg/Gün:	Ünite/Kilogram/Gün
Ü/Saat:	Ünite/Saat
VKI:	Vücut Kütle İndeksi

WHO: World Health Organization

EKLER DİZİNİ

Ek No		Sayfa No
Ek 1	Soru Formu	108

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), gebelikte karşılaşılan en yaygın tıbbi komplikasyonlardan biridir. Gebelik öncesinde hastalara iyi bir glisemik kontrol ve iyi bir bakım önerilmesine rağmen, büyük bir hasta grubunda ilk kez tanı gebelik esnasında konulabilmektedir. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ise ilk kez mevcut gebelik esnasında saptanan herhangi bir derecede olan glukoz intoleransı olarak isimlendirilir. Mevcut tüm gebeliklerin %4'ü gibi bir oranında GDM saptanmaktadır. GDM tanısı alan gebelerde artmış Tip 2 DM riski mevcut olup on yıl gibi bir süre içerisinde yaklaşık %50 ihtimal ile Tip 2 DM gelişme olasılığı mevcuttur (1).

Yakın bir zamana kadar gebelikte gelişebilecek hafif seyirli glukoz metabolizma bozukluklarının taranmasının ve tedavi edilmesinin gerekip gerekmediği konusunda fikir ayrılıkları ve tartışmalar mevcut idi. Fakat özellikle son 5 yıl içinde yapılan ve yayınlanan farklı çalışmaların sonuçları bu tartışmaya son noktayı koymuştur. İyi bir şekilde kurgulanmış olan bu çalışmalarda gebelikte gelişen hafif glukoz metabolizma bozukluklarının GDM dahil kötü obstetrik sonuçlar ile alakalı olduğunu tartışmalara yer bırakmayacak şekilde ortaya koymuştur (2-4).

Gebeler 24-28'inci haftalar arasında yapılan American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) önerilerine uygun olan ve ülkemiz dahil bir çok farklı merkezde mevcut geçerli uygulama olan ve 50 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak GDM açısından taranmaktadır (5).

Gebelik boyunca veya gebelik öncesinde DM'nin klinik olarak tanınması temel olarak oluşabilecek gebelik komplikasyonlarını önlemek açısından önem arz etmektedir. Ayrıca fetal ve neonatal sonuçları iyileştirmek ve gelecek nesillerdeki uzun dönem etkilerini önlemek açısından da önem taşır. Gebelikte diabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlardan bazıları erken dönemde ortaya çıkarken, bazıları uzun dönemde ortaya çıkarlar. Gebelikte diabetes ile ilişkili fetal komplikasyonlar arasında erken doğum, makrozomi, doğum travması ve ani bebek ölümü sayılabilir (6-8).

Pregastasyonel diabetli gebelerde fetal ve neonatal komplikasyonların gelişme olasılığı doğrudan glisemik kontrol ile ilişkilidir. Diabetik gebelerde mevcut olan artmış fetal malformasyon, fetal ve neonatal riskleri en az seviyeye hatta diabete olmayan gebelerin seviyesine çekebilmek için, diabetik gebelere prekonsepsiyonel dönemden doğuma kadar olan

süreçte iyi bir glisemik kontrol sağlanması önerilmektedir. Özellikle konjenital anomaliler pregestasyonel diabetik gebelerde 2-4 kat daha sık saptanır. Artmış konjenital anomali riski özellikle direkt olarak perikonsepsiyonel dönemdeki hiperglisemi derecesi ile alakalıdır. Konjenital malformasyon görülme oranları Tip 1 DM'si olan gebelerde %2.9-7.5 ve Tip 2 DM'si olan gebelerde %2.1-12.3' tür (9,10)

Gebelikleri diabet ile komplike olmuş hastalar normal gebe grubuna kıyasla artmış birtakım maternal ve fetal riskleri barındırmaktadır. DM ile komplike olmuş gebelerde geçen yüzyılın başlarında %45 gibi yüksek oranda maternal mortalite ve %60 gibi yüksek bir oranda perinatal mortalite mevcut iken, 1920'li yıllarda diabet tedavisinde insülinin kullanıma girmesi ile bu mevcut oranlarda bariz bir azalma olmuştur. Bu gelişmelere ve insülin kullanımına rağmen hala bazı komplikasyonlara diabetik gebe grubunda daha sık rastlanmaktadır (11).

Prematürite pregestasyonel DM tanılı gebelerde artmış olan preterm doğum eylemi sebebiyle önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Bu prematüre infantlar respiratuar distres sendromu (RDS) ve prematüritenin getirdiği diğer sorunlar nedeniyle yüksek bir risk altındadır (12). Normal populasyonda %6-10 gibi bir oranda mevcut olan fetal makrozomi (fetal ağırlığın $\geq 4000-4500$ gr) pregestasyonel DM tanısı mevcut olan gebelerde ise %40-60 gibi yüksek bir oranda görülmektedir. Bu makrozomik bebekler ise doğum esnasında artmış omuz distosisi ve çeşitli doğum yaralanmaları riskine sahiptir. Bu mevcut durum ise bebeklerde doğum sonrası artmış bir tıbbi bakım ile tedavi yüküne yol açmaktadır (13).

Erken gebelik kayıpları ve perinatal kayıplar normal populasyon ile kıyaslandığı zaman DM tanılı gebelerde daha sık görülmektedir. Aşık DM tanılı gebelere özgü olan bir komplikasyonda sebebi bilinmeyen intrauterin fetal ölümlerdir. Bu fetüsler tipik olarak olması gereken gestasyonel haftaya göre daha büyüktürler. Ayrıca 35'inci gebelik haftası veya daha sonrasında doğum eylemi başlamadan önce ex olurlar. Diabetik gebelerde neonatal morbidite ve mortalite riski de gayet yüksektir. Diabetik anne bebeklerinde RDS, hipoglisemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve hipertrofik kardiyomyopati riski gayet yüksek seyretmektedir. Ayrıca DM'li gebelerde abortus, gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, polihidroamnios ve preterm doğum gibi artmış obstetrik komplikasyonlar ve artmış sezaryen oranları mevcuttur (14).

Pregestasyonel diabeti olan gebelerde artmış maternal komplikasyonlarda önemli bir sağlık sorunudur. Bunlar diabetik nefropati, diabetik retinopati, diabetik nöropati, koroner arter hastalığı, diabetik ketoasidoz (DKA) ve artmış preeklampsi riski olarak sayılabilir. Bu komplikasyonlar yönünden dikkatli değerlendirme ve takip gerekir (15).

Diabetik embriyopati ise diabetik gebeliklerin yaklaşık %6-10'unda oluşur ve doğrudan organogenez sırasındaki glikolize hemoglobınA1c (HbA1c) düzeyleriyle ilişkilidir. HbA1c >%8 olduğunda bazal anomali riski %3-4'ün üzerine çıkar. HbA1C> %10 olduğunda fetal anomali oranı %20-35'e çıkmaktadır (16).

Kromozal anomali riski ise DM tanılı gebelerde artmaz. Tip 1 ve Tip 2 DM'de gebelik öncesi dönemde iyi bir kan şekeri regülasyonu sonrası planlı gebelik ve uygun bir bakım ile konjenital malformasyon oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (17).

Hiperglisemi özellikle gebelik esnasında kalp-damar sisteminin gelişimini etkilemektedir. Gebeliğin çok erken evrelerinde diabetin teratojen etkilerine maruziyet sonrasında diabetik anne fetüslerinde konjenital kardiyak anomalilerin geliştiği düşünülmektedir (18). Bu konjenital kardiyak anomaliler içinde ise mitral atrezi, pulmoner atrezi, çift çıkışlı sağ ventrikül, büyük arterlerin transpozisyonu, fetal kardiyomyopati ve Fallot tetralojisi gibi anomaliler ortaya çıkabilir (19).

Gebelik öncesinde ve gebelik esnasında diabetin uygun bakım ve yeterli takip ile kontrol altında tutulması fetüs ve yenidoğanın morbidite ve mortalitesi için kritik bir öneme sahiptir. DM tanısı olan gebelerin diyet ve egzersiz hatta insülin tedavisi ile iyileştirilmesinin mevcut maternal mortalite ve morbiditede anlamlı bir azalmaya, aynı zamanda perinatal mortalite ve morbiditede de azalmaya katkısı olmaktadır (20,21).

Tüm hastalara HbA1c diabetin glisemik kontrol derecesinin belirlenmesi adına bakılması gereken etkili bir parametredir (22).

Görüldüğü üzere gebelikte diabet başlı başına önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Yapılan literatür taramasında diabetik gebelerde kötü glisemik kontrol ile fetal/maternal komplikasyonlar ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Bizim bu çalışmamızda HbA1c düzeyi ile gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester komplikasyonları arasındaki ilişki saptanması hedeflenmektedir.

Araştırma evrenini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma hastanesinde tedavi ve bakım alan kadınlar oluşturmuştur. Biz bu çalışmamızda 01.01.2013 ile 01.12.2017 tarihleri arasında doğum yapmış pregestasyonel DM ve GDM tanılı hastalar

çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmadaHbA1c düzeyi ile çeşitli parametrelerin komplikasyonlar ile arasında bir ilişkisi olup olmadığı incelenecek olup literatürdeki mevcut çalışmalara katkı sağlaması planlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Diabet aslında bilinen en eski tarihi hastalıklardan biridir. Mısır'da yazılmış bir papirüste Milattan önce 1550'li yıllarda diabet ile ilgili kayıtlar bulunmuştur. Bu kayıtlarda sık idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Günümüzde kullanmakta olduğumuz diabetes ve mellitus kelimeleri ise Yunan'ca kökenlidir. Yunanca akıp gitmek manasına gelen diabetes ile bal kadar tatlı manasına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Anadalu'da ise diabete kelimesi ilk kez Kapadokya'da Milattan sonra 2'inci yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığının idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (23).

2.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyoloji ve İnsidansı

Türkiye'de Türk Diabet Epidemiyoloji Çalışma grubu tarafından 2000-2010 yılları arasında diabet taraması yapılmış olup DM prevalansının erişkin nüfusta %13.7 ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansının ise %7.9 olduğu belirtilmiştir. DM ve BGT kadınlarda erkelere kıyasla daha sık saptanmıştır. Ayrıca şehirde yaşayanlarda kırsal kesimde yaşayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (24).

2.3. Diabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırması

DM tanım olarak hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat metabolizma bozukluğunun neden olduğu çeşitli hastalıkları tanımlar. İnsülin salgılanmasında göreceli veya mutlak bozulma ile birlikte çevre dokularda insülin etkisine periferik direnç mevcuttur. Birkaç yılda bir diabet toplulukları tanı ve tedaviyi standardize etmek için çeşitli klinik araştırma ve deneyimlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda diabet tanı, tarama ve sınıflama önerilerini yeniden gözden geçirmektedir. American Diabetes Association (ADA) tarafından DM tanı kriterleri 1997 ve takiben 2003 ve 2010'da yayınlamıştır (25-27).

Diabetin çok farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalık olması sebebiyle, zaman içinde farklı şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Yaklaşık 50 yıl önce Priscila White hastalığın başlama zamanına, süresine ve vasküler patolojilerin varlığı ya da yokluğuna göre diabetikleri sınıflandırmıştır. Daha sonraları ise mevcut Priscila White sınıflaması modifiye edilmiştir. Gebelik boyunca obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek

riskli gebeleri tespit etmekte yüksek prediktif değere sahip olması sebebi ile Priscila White sınıflaması yaygın kabul görmüştür (Tablo 1).

Tablo I: Gebelikte Diabetin Sınıflaması (Priscila White Sınıflaması) (14)				
Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	2. saat tokluk	Tedavi
A1	Gestasyonel	< 105 mg/dl	< 120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	> 105 mg/dl	> 120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
B	>20	<10	Yok	İnsülin
C	10-19	10-19	Yok	İnsülin
D	<10	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp	İnsülin
T	Herhangi	Herhangi	Transplantasyon sonrası gebelik	İnsülin

A1 grubu hastalar, diabetik diyet tedavisi ile açlık ve 2.saat tokluk kan glukoz düzeylerinin fizyolojik normal sınırlarda tutulabildiği gebeliğe özgü bir diabet türüdür. A2 grubu diabette ise diyete rağmen tekrarlayan açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerine yükseklik olması ve insülin ve/veya oral antidiabetik tedavisi gerektiren gebelik diabetidir (28,29).

ACOG ve ADA'nın desteklediği 2'inci ve 3'üncü Uluslararası gebelik diabeti çalıştayında GDM'nin sınıf A yerine, ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya ilk defa mevcut

gebelikte tanı konulan farklı şiddette seyreden karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanması önerilmiştir (28,29).

Bu tanımlamaya göre tedavide sadece diyet veya insülin kullanılması ve diabetin gebelik sonrasında devam edip etmediği göz önüne alınmaz. Daha önceden mevcut olan fakat fark edilmemiş veya gebelikte başlayan glukoz intoleransını ayırt etmez. Gebelik diabeti tedavide diyet veya diyet ve insülin tedavisini ayırmada başarısızdır. Bu ayırım önemlidir çünkü takipte kan glukoz düzeylerinin normal seyretmesi perinatal mortalite oranını önemli ölçüde azaltır. Tedavide insülin ihtiyacı olan GDM'li gebeler, sadece diyet ile kontrol altında olan diabetik gebelere kıyasla daha kötü perinatal morbidite ve mortalite riskine sahiptir. İnsülin tedavisi gereken gebelik öncesi diabeti olan hastalar; B, C, D, R, F, H ve T harfleri ile sınıflandırılır (30).

DM son olarak ADA tarafından 2010 yılında şu şekilde sınıflandırılmıştır (31).

➤ Tip I DM (Beta hücre harabiyeti ve insülin yetmezliği mevcuttur.)

a. İmmünolojik tip

b. İdiyopatik tip

➤ Tip II DM (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu mevcuttur.)

➤ GDM (Gebelikte glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınmasıdır)

➤ Prediabet: BGT ve Impaired Fasting Glucose (IFG) (Açlık glukoz seviyesi veya glukoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde ancak diabet için tanısal değil.)

➤ Diğer spesifik tipler:

a) Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler

b) İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler

c) Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları

d) Endokrinopatiler

e) İlaç veya kimyasal maddelere bağlı gelişen DM

f) İmmün aracılı diabetin şekilleri

g) Diabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar (31).

2.4. Diabetes Mellitus Tipleri

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğine sebep olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile karakterizedir (31).

Tip 1 DM Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1A'da pankreatik beta hücrelerinde genelde otoimmün bir hasar söz konusudur. Serumda island cell antibodies (ICA) veya diğer (antiglutamik asit dekarboksilaz-GAD65, insülin ve tirozinfosfataz, insülinoma ilişkili protein 2-IA-2, çinko transporter-ZnT8) antikörlerin ölçümü tanıda yardımcı olabilir. Müsbet sonuçlar immün aracılı ya da Tip 1A diabeti gösterir. Fakat pankreatik otoantikör yokluğu Tip 1 DM olasılığını ekarte ettirmez (31-35).

Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite ya da diğer beta hücre defektleri bulunmaz bunlar idiyopatik veya Tip 1B DM olarak adlandırılır. Tip 1 DM ile HLA arasında güçlü bir ilişki mevcut olup, DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır. Beta hücre hasarı değişken derecelerde olup bazı hastalar ketoasidoz tablosu ile başvururken bir kısım hastalar da açlık kan şekerinde hafif yükseklik ile ortaya çıkabilir. Tip 1 DM hastalar Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyoz anemi gibi ototimmün bozukluklara yatkındır. Tip1 DM'nin genel populasyonda görülme oranı %0.1-0.4 arasında seyretmektedir. Tip 1 DM hastaları genellikle 30 yaş altı hastalar olmak ile birlikte Tip1 DM her yaşta saptanabilen bir hastalıktır. Bu hastalarda ise DKA sık rastlanan bir komplikasyondur (31-35).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Erişkinlerde görülen en sık diabet tipidir. Hiperglisemi, insülin eksikliği ve direnci ile karakterizedir. Diabetik hasta grubunun ise yaklaşık %90-95'ini teşkil eder. Prevelansı artan obezite sıklığına bağlı olarak giderek artmaktadır. İnsülin eksikliği ve direnci genetik ve çevresel etkenler ile oluşmakta olduğundan her hasta için kesin bir neden belirlenmesi güçtür. Hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücre fonksiyonlarını bozar ve insülin direncini artırır. Tip 2 DM hastaları genelde hiperglisemi ile başvursalar da ketoasidoz görülebilir. DKA Tip 1 DM ile benzer mekanizma ile oluşur. Tip 1 DM aksine Tip 2 DM genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM'ye kıyasla genellikle insülin tedavisine çok ihtiyaç duymazlar. DKA Tip 2 DM'de sık rastlanan bir bulgu değildir. Tip 2 DM'de tanı hastalarda daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür. Aile anamnezleri ise dikkat

çekicidir (31,36,37)

2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Mevcut gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik esnasında tanı alan çeşitli derelerdeki glukoz metabolizma bozuklukları GDM olarak adlandırılmaktadır. Fakat bu tanımlama gebelik öncesi var olan tanısı konulmamış bir DM'yi dışlamaz (38).

Gebeliklerin %7 gibi bir oranı GDM ile komplike hale gelmektedir. Farklı popülasyonlarda ise GDM oranı %1 ile %14 arasında değişebilmektedir (31).

Fetal anomali görülme insidansı aşikar diabetin aksine GDM'de artmamıştır. Ayrıca intrauterin fetal ölümler aşikar diabeti olan gebelerde GDM'ye kıyasla daha yüksek bir oranda görülmektedir (39). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) önerisi ise gebeliğin ilk başlarında ilk prenatal muayene esnasında tanı konulan diabet olgularına GDM değilde pregestasyonel DM denilmesini, ikinci yarısında tanı alanlara ise GDM denilmesini önermiştir (40).

Diabetle komplike olmuş gebelikler normal gruba göre artmış birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. GDM'de normal kan glukoz seviyeleri sağlanamaz ise annede sezaryen ile doğum ve ileriki yaşamda aşikar diabet gelişimi riski artarken, bu annelerden doğan bebeklerde makrozomi, doğum travması, neonatal morbidite, hipoglisemi ve ileriki yaşlarda obezite ve Tip 2 DM görülme olasılığı artmaktadır. GDM iyi kontrol altına alınır ise preeklampsi ve benzeri gebelik komplikasyonları ve/veya makrozomi gibi yenidoğan dönemine ait olumsuz sonuçların görülme riski belirgin olarak azalmaktadır. GDM taramasının faydalarına bakıldığında, başarılı tedavi edilmiş GDM olgularında özellikle makrozomi, omuz distosisi ve preeklampsi gibi maternal ve fetal morbiditede ciddi azalma olduğu gösterilmiştir. 2013 yılına ait bir meta analizde uygun gebelik diabeti tedavisinin, preeklampsi riskini, doğum ağırlığı >4000 gram olması riskini ve omuz distosisi riskini anlamlı şekilde azalttığı ve bunun yanında gebelik diabeti tedavisinin tek olumsuz yanının ise prenatal muayene sayısındaki artış olduğu bildirilmiştir (41).

2.4.4. Sınırdaki Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelere 24-28'inci gestasyonel hafta arasında GDM yönünden 50 gr OGTT ile tarama yapılması önerilmektedir. 24-28'inci haftalar arasında yapılan 50 gr tarama sonuçları yüksek çıkıp 100 gr OGTT yapılan ve 100 gr OGTT sonuçları normal sınırlarda olan

gebelerin, normal gebelere kıyasla maternal özelliklerinin farklı olabileceği ve olumsuz obstetrik sonuçlar bakımından daha fazla risk altında olduğu literatürdeki yapılmış olan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu anlatılan özelliklere sahip gebe grubu ise sınırdaki GDM olarak isimlendirilmektedir (42).

2.5. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelikte artmış olan glikojen deposu, periferik artmış glukoz kullanımı, hepatic glukoz üretimi ve fetus tarafından glukoz tüketiminde artma sebebiyle, açlık dönemlerinde kan glukoz değerleri gebe olmayanlara kıyasla %10-15 gibi bir oranda daha düşüktür. Maternal glukoz hem anne hem fetüse dağılmakta olup mevcut glukozun dağılım alanı genişlemiştir. Gebelerde postparandiyal dönemde gebe olmayanlara kıyasla tokluk kan şekerleri %10-15 gibi bir oranda daha yüksektir. Gebelerde gelişen insülin direnci nedeni ile glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulabilmesi için normalden daha fazla insülin salgılamasına gerek vardır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 enerji metabolizması regülasyonu, hücre proliferasyonu, doku gelişimi ve organogenezinde hayati bir önem taşır (43).

Gebelikte plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, hPL gibi diabetojenik hormonlara bağlı olarak gebeliğin seyrinde normal olarak insülin direnci oluşmaktadır. Fetus için daha fazla besin ve enerji kaynağı sağlamak için plasental hormonlar karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedirler (43,44).

Gebelikte pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi gelişir. Gelişen hiperplazi sonucunda ise erken gebelik döneminde insülin salgılanmasında ve sensitivitesinde artış görülür. Bunu izleyen ileriki dönemlerde ise insülin direnci meydana gelir. Annedeki insülin direnci ikinci trimesterde başlar ve üçüncü trimesterde ise en üst seviyeye çıkar. Büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, hPL ve progesteron gibi plasental diabetojenik hormonlar meydana gelen insülin direncinden sorumludur. hPL 30'uncu gestasyonel haftada en üst düzeyine ulaşır ve annedeki insülin direncinde major rol alır. Pankreastan salgılanan insülin miktarı gebelik boyunca artan insülin direncine bağlı olarak normoglisemiye sağlamak için gebe olmayanlara kıyasla iki kattan fazla artar. Gebelikte meydana gelen bu durum diabeti olmayan gebelerde fizyolojik olarak tolere edilebiliyor iken, tanı konulmuş veya konulmamış diabeti olan gebelerde ise gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır. Gebelikte meydana gelen değişiklikler

tipik olarak açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (45).

Pregestasyonel DM tanılı gebelerde gebeliğe bağlı olarak gelişen insülin duyarlılığındaki değişiklikler glukoz toleransını iyice bozmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı fakat daha önceden normal glukoz düzeyleri olan kadınlarda ise artan insülin ihtiyacının karşılanamıyor olması GDM gelişimine sebep olur. GDM, gebeliğin mevcut diabetojenik etkisinin kontrol edilmesinde annenin pankreatik fonksiyonlarının kompensasyon mekanizmasının yetersizliği sonucunda meydana gelir. İnsülin eksikliğine yol açan pankreas beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun net olarak sebebi bilinmemektedir. Olası suçlanan mekanizmalar ise otoimmün beta hücrelerinde harabiyet, insülin salgılanma bozukluğuna yol açan genetik anomaliler ve kronik insülin direncine bağlı beta hücrelerinde fonksiyon kaybı sayılabilir (46).

2.6. Diabetes Mellitus Klinik Bulgular

Tip 2 DM erişkindeki en sık diabet tipidir. Tip 2 DM hiperglisemi, değişik derecede insülin eksikliği ve direnci ile karakterizedir. Birçok hasta asemptomatik olup, hiperglisemi rutin laboratuvar testlerinde saptanır. Semptomatik diabet sıklığı erken tarama testlerinin yaygınlaşması ile giderek azalmaktadır (47,48).

Klasik diabet semptomları poliüri, polidipsi, nokturi, bulanık görme ve daha az sıklıkla kilo kaybıdır. Poliüri glukoz için renal eşik olan 180 mg/dl üzerindeki glukoz konsantrasyonlarında görülür. Glukozüri osmotik diurez ve hipovolemiye bu da polidipsiye yol açar. Tip 2 DM erişkinler nadiren, ketoasidozun eşlik etmediği belirgin hiperglisemi, ciddi dehidratasyon ve bilinç bulanıklığı ile karakterize hiperosmolar hiperglisemik durum ile prezente olur. Tip2 DM’de DKA nadiren ciddi hastalık ve enfeksiyonlarda ve bazı etnik gruplarda görülebilir. Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Erişkinlerde görülme sıklığı %5-10’dur. Yeni tanılı Tip 1 DM erişkinlerin %25’inde DKA başlangıç bulgusu olabilir. Erişkinlerde insülin sekresyon kapasitesindeki kayıp daha yavaş olduğundan hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi vb.) çocuklardan daha uzun sürebilir (47,48).

2.7. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Aşık DM (Tip1 DM ve/veya Tip 2 DM) tanısı koymak için hiperglisemi klasik semptomları ile birlikte random bakılan kan glukoz değeri 200 mg/dl veya üzerinde ise aşık diabet tanısı konur (49).

Asemptomatik bireylerde diabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında konur:

- 8 Saat açlık sonrası bakılan açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L)
- 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2'inci saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L)
- HbA1c ≥ 6.5 olması koşulları aranmaktadır.

Hiperglisemi semptomları uyumsuz ise diabet tanısını destekleyen test tekrar edilmelidir (49,50).

DM tanı kriterleri glukoz düzeyi ile retinopati gelişme riski arasındaki ilişkiye dayanılarak belirlenmiştir. APG ≥ 126 mg/dl; OGTT'de 2'inci saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl; HbA1c ≥ 6.5 değerleri artmış retinopati prevalansı ile ilişkilidir (27).

2006'da World Health Organization (WHO) diabeti APG ≥ 126 mg/dl, OGTT'de 2'inci saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olarak tanımlamıştır. 2011'de HbA1c ≥ 6.5 değerinin diabet tanısında kullanılabileceği kararını vermiştir. HbA1c'nin ≥ 6.5 altındaki değerleri plazma glukoz düzeyi ile konan diabet tanısını dışlamamaktadır (51).

APG < 110 mg/dl ise normal fakat 110-126 mg/dl arasında ise impaired fasting glucose; bozulmuş açlık glukozu (IFG) olarak tanımlanır. IFG belirlendiğinde kesin tanı için OGTT yapılması gerekir. OGTT sırasında 2'inci saat plazma glukozu < 140 mg/dl ise normal fakat 140-200 mg/dl ise BGT olarak yorumlanır (27).

ADA Kriterleri; 2003 yılında ADA diabet tanısında APG ve 75 gr OGTT testinin kullanılmasını önermiştir. 2009 yılında uluslararası uzman komitesi HbA1c ≥ 6.5 değerini tanı kriterlerine eklemesini önermiş, ADA, European Association for the Study of Diabetes (EASD) ve WHO bu kararı onaylamıştır (27,51-53).

ADA Bildirisindeki Tanımlar:

1. Normal sınırlar
 - APG < 100 mg/dl (< 5.55 mmol/L)
 - 2'inci saat OGTT < 140 mg/dl (< 7.77 mmol/L)
2. Diabet riski artmış grup:

- IFG: APG 100 ile 125mg/dl arası (5.55-7 mmol/L)
 - BGT: 75 gr OGTT 2'inci saat glukoz değeri 140-199 mg/dl arası (7.77-11 mmol/L)
 - HbA1c %5.7-6.4 arası
3. Diabetes mellitus:
- APG ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)
 - 2'inci saat OGTT ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L)
 - HbA1c ≥ 6.5 olarak belirtilmiştir (27,51-53).

2.8. Gebelikte Diabet Tanı ve Taraması

GDM için artmış risk faktörleri düşünüldüğü zaman önceki gebelikte BGT varlığı yada GDM hikayesi mevcut olması öncelikli risk faktörleri olarak sayılabilir. Yine yüksek Tip 2 DM prevalansına sahip popülasyona mensup olma ve birinci derece akrabalarda DM öyküsü olması risk faktörleri arasındadır. Gebenin vücut ağırlığının gebelik öncesi olması gerekenden %110 kadar fazla olması veya VKİ >30 kg/m² olması ayrıca gebelik öncesinde, mevcut gebelikte ve gebelikleri arasında aşırı bir kilo alımı olması risk faktörlerindedir. İleri maternal yaş (35 yaş üzeri), iri bebek (>4000 gr) doğurmak, annenin doğum ağırlığının az yada çok olması (>4000 gr veya <2700 gr), daha önceden sebebi bilinmeyen intrauterin ex öyküsü olması, anomalili bebek doğurma anamnezi olması risk faktörleri arasındadır. Gebenin ilk prenatal kontrolünde glukozüri saptanması, steroid kullanımı, polikistik over sendromu öyküsü, metabolik sendrom ve hipertansiyon öyküsü ise diğer risk faktörlerindedir (54-56).

GDM'yi taramamızdaki amaç tanı koymaktan ziyade risk altında olan gebeleri ortaya çıkarmaktır. Eskiden sadece gebenin özgeçmiş, risk faktörleri ve aile anemnezi baz alınarak hastalar risk açısından sınıflandırılıyordu. Anamneze göre risk grubunda olan hastalara (aile öyküsü, ölü doğum, makrozomik bebek doğurma öyküsü vs.) tanı konulmak maksatlı 3 saatlik 100 gr OGTT yapılıyor idi. Sadece öyküye dayanan bu tarama şeklinde %50 gibi bir oranda GDM tanısı konulabildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (57,58).

Tüm gebelere 24-28'inci gestasyonel haftalar arasında 1 saatlik 50 gr OGTT yapılması 1990 yılında Chicago'da yapılan uluslar arası 3'üncü GDM çalıştayında önerilmiştir. 50 gr OGTT için gebenin aç olması gerekmemektedir. Bu testte 50 gr glukoz oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmak gerekmez, gün içinde herhangi bir saatte verilebilir. 50 gr glukoz oral yoldan alındıktan 1 saat sonra glukoz düzeyi ölçümü için venöz plazma örnekleme

yapılır. 50 gr OGTT'nin 24-28'inci gestasyonel haftalar arasında yapılmasının nedenlerine bakacak olursak artan östrojen miktarı, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve hPL'ye bağlı artan insülin direncinin bu haftalarda en belirgin hale gelmesidir (59,60).

50 gr tarama testinin sınır değerleri konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. 140 mg/dl değeri eşik değer olarak baz alınırsa olguların %10-15'inde 3 saatlik 100 gr OGTT ile doğrulama testi yapmak gerekmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite %80 olmakta ve olguların yaklaşık 1/5'inin tanısı gözden kaçmaktadır. ADA ve ACOG plazmada glukoz eşik değeri olarak 140 mg/dl'nin baz alınmasını önermektedir (61-63).

O'Sullivan'ın yapmış olduğu orijinal çalışmasında venöz tam kanda saptanan plazma glukoz eşik değeri 130 mg/dl'dir. Bu 130 mg/dl değeri referans olarak alındığı zaman 50 gr OGTT'nin sensitivitesi %79, spesifitesi ise %87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma bu alanda yapılmış en değerli çalışmadır. Çalışmanın önemi ise çalışmaya dahil edilen hastalara 50 gr OGTT ile tarama testi yapılması ve altın standart olarak kabul edilen 100 gr OGTT ile tanı testi yapılmış olmasıdır. Laboratuvarlarda glukoz ölçümünün tam kan yerine plazma örneklerinden ve Somogy-Nelson metodu yerine, daha spesifik enzimatik metotlarla yapılmaya başlamasıyla, eşik değerler de yeniden gözden geçirilmiştir. Tam kandan ölçülen 130 mg/dl olan eşik değeri, plazmada 148 mg/dl değerine tekabül etmektedir. Plazmadan bakılan glukoz değeri tam kandan yaklaşık olarak %14 daha yüksektir. Somogy-Nelson metodu glukoz haricinde diğer indirgeyici maddeleride tespit etmektedir. Somogy-Nelson metodunda bu sebep ile yaklaşık 5 mg/dl civarında bir yanlış yükseklik söz konusu olmaktadır. Enzimatik metotlarda bu durum olmadığı ve daha hassas olduğu için 5mg/dl kadar daha düşük glukoz değerleri tespit edilmektedir. Bu mevcut duruma bağlı düzeltmeler yapıldığı vakit O'Sullivan'ın eşik değeri olan 130 mg/dl değeri 142 mg/dl olarak değiştirilmiştir (63-65).

GDM tanı ve taramasında çok farklı yaklaşımlar mevcuttur. İki basamaklı yaklaşım modelinde ilk etapta 50 gr OGTT yapılarak hastalar tanısız test endikasyonu açısından değerlendirilirler. 50 gr OGTT'nin içilmesinden sonra 1'inci saatte PG ölçümü yapılır. Glukoz ölçüm sonucu >140 mg/dl olan hastalara GDM tanısı için doğrulama testi olan 100 gr OGTT ile 3 saatlik tanı testi yapılır. Tek basamaklı tarama modelinde ise 50 gr OGTT ile tarama yapılmadan direkt olarak 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısız test yapılır. 50 gr OGTT'de son yemek yenilen zamandan bağımsız olarak günün herhangi bir vaktinde

gebelere 50 gr glukozlu sıvı iirildikten 1 saat sonra PG düzeyi değerlendirilir. Olm sonucu >140 mg/dl olan hastalara GDM tanısı koymak için tanısal testler olan 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. 50 gr OGTT yükleme testinde 1'inci saat PG >180 mg/dl olması ise GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda doğrulama için OGTT yapmaya gerek yoktur (66).

100 gr OGTT için bir takım Őartlar gereklidir. Öncelikle 50 gr OGTT aksine 100 gr OGTT için gebenin a olması gerekmektedir. Hatta  gün öncesinden baŐlamak üzere günde en az 150 mg karbonhidrat tüketimi olmadır. Test sabah uygulanmalı, test süresince ise gebe oturur pozisyonda olmalıdır. Test esnasında sigara tüketimi olmamalıdır. 100 gr OGTT sonucunda en az iki değer ykseklide GDM tanısı konulmaktadır. 100 gr OGTT sonucunda yüksek değerler için National Dibaetes Data Group (NDDG) tarafından önerilen ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen referans değerleri kullanılır. Bu değerler ise açlık 95 mg/dl, 1'inci saat glukoz değeri 180 mg/dl, 2'inci saat glukoz değeri 155 mg/dl ve 3'üncü saat glukoz değeri ise 140 mg/dl olarak belirtilmiştir (66-68).

75 gr OGTT sonucunda tek bir değer ykseklide saptanması GDM açısından tanı değerine sahiptir. IADPSG tarafından önerilen referans değerler testi yorumlamak için kullanılmaktadır. Bu referans değerler ise açlık kan glukozu 92 mg/dl, 1'inci saat glukoz değeri 180 mg/dl ve 2'inci saat glukoz değeri 153 mg/dl olarak baz alınır. 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye kıyasla daha duyarlı ve gebeler için daha iyi tolere edilebilen daha uygun bir testtir. Olumsuz sonuçlar açısından riskli gebelerin saptanmasında gayet duyarlı bir testtir. Bu duyarlılığın daha yüksek olma sebebi ise, testin pozitif olarak kabul için yüksek tek bir değerin varlığının yeterli olmasıdır. Yapılma Şekli ve test öncesi gerekli hazırlık ile Őartlar ise 100 gr OGTT ile aynıdır. 75 gr OGTT ve 100 gr OGTT değerleri detaylı olarak Tablo II'de verilmiŐtir (69)

Tablo II. Oral Glukoz Tolerans Testi ile GDM Tanı Kriterleri (64,66)								
Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu	Glukoz Düzeyi (mg/dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan ve Carpenter	1982	1	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	-

NDDG: National Diabetes Data Group, WHO: World Health Organisation, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

2.9. Gebelikte Diabet Yönetimi

Gebelikte diabetin tedavi ve yönetimindeki esas amaç ise PG seviyelerini gebelik için kabul edilebilir olan değerlerde tutabilmektir. APG değerlerinin ve tokluk sonrası glukoz değerlerinin normal aralıklarda tutulabilmesi hedeflenir. Postprandial 1'inci saatteki glukoz değerlerinin 120-140 mg/dl arasında tutulduğunda makrozomi gelişme riskinin minimum olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gebelik esnasında istenen glisemik kontrol hedefleri ise APG <95 mg/dl, tokluk 1'inci saat <140 mg/dl ve 2'inci saat <120 mg/dl olarak belirtilmiştir (70-72).

GDM'nin başlangıç tedavisi ise diyet ve egzersiz tedavisidir. GDM'de diyet ve egzersiz tedavisi yeterli olmazsa gerektiğinde insülin tedavisi başlanabilmektedir. Genellikle hayat tarzı değişiklikleri ile bir iki hafta gibi bir sürede istenilen glisemik hedefler sağlanamaz ve PG değerleri istenilen değerlerde tutulamaz ise insülin tedavisine geçilir. Gebenin açlık PG değeri 95 mg/dl'nin üzerinde, tokluk 1'inci saat glukoz değeri 140 mg/dl ve 2'inci saat glukoz değeri 120 mg/dl'nin üzerinde ise insülin başlanması önerilir. Tedavinin değerlendirilmesi ve takibinde kan glukoz değeri takibi önemlidir. Üç ana öğün öncesi açlık, tokluk sonrası birinci saat ve yatarken yapılan gece ölçümleri ile hastaların evde kendilerinin glisemik takiplerini yapmaları önerilir. Haftada ise en az üç gün, 4-7 noktalı kan şekeri takibi yapılmalıdır (73).

2.9.1. Medikal Nutrisyon Tedavisi

Medikal nutrisyon tedavisinin esas amacı anneyi ketozisten koruyarak normoglisemiye sağlamaktır. O yüzden GDM'li gebelerin medikal nutrisyon tedavileri beslenme ve diyetetik uzmanı tarafınca planlanmalıdır. Medikal nutrisyon tedavisindeki amaçlardan bir kaçı ise annenin VKİ'ne göre uygun olan kilo alımı için gereken enerjiyi sağlamak ve fetüs ile annenin mevcut iyilik hallerinin devamını sağlamaktır (74).

Gebelerin ideal günlük alması gereken kalori miktarı vücut ağırlığına göre belirlenir. VKİ <19.8 kg/m² olan zayıf gebelerde günlük 35-40 Kcal/kg/ gün kalori alımı, VKİ: 19.8-29.9 kg/m² olan normal kilolu gebelerde 30-32 Kcal/kg/gün kalori alımı, VKİ ≥30 kg/m² olan fazla kilolu gebelerde ise 24-25 Kcal/kg/gün kalori alımı önerilmektedir. Sabahları fizyolojik artan kortizol miktarına bağlı olarak insülin direnci en üst noktadadır. Ayrıca sabah öğün sonrası PG direkt olarak yemekte tükettiğimiz karbonhidrat miktarı ile alakalıdır. Bu sebeple karbonhidrat içeriği fazla olan gıdaların günün diğer saatlerinde tüketilmesi ve sabah kahvaltısının daha ziyade küçük bir öğün olarak tüketilmesi önerilmektedir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri ise günlük total kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile alınmalıdır. Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olmak üzere diyet düzenlenir. Sık sık ve küçük porsiyonlarda yemek tokluk sonrası olan glukoz piklerinde azalma sağlar. Ayrıca bu diyet şekli daha iyi bir doyum sağlar. Gece olabilecek açlık ketonemisinin önüne geçmek adına yatmadan önce bir ara öğün yapılması bazen gerekmektedir. Tüketilen diyetin içeriği ise %50-60 gibi bir oranda karbonhidrat, %10-20 gibi bir oranda protein ve %25-30 gibi bir oranda yağ olarak ayarlanmalıdır (75).

Bir gebenin gebeliği boyunca alacağı kilo her gebe için aynı değildir ve daha ziyade gebelikten önceki kilosuna bağlıdır. VKİ >29 kg/m² olan obez gebelerde sadece 7 kg kilo alımı önerilir iken, VKİ <19.8 kg/m² olan düşük kilo gebelerde ise 18 kg'a kadar kilo alması önerilir (76).

2.9.2. Egzersiz

Gebenin mevcut kas dokusunda artışa yol açan egzersizler, insülin duyarlılığında doku düzeyinde bariz bir artışa yol açarak glisemik kontrolü iyileştirirler. Bu sayede ise hem açlık, hem de tokluk glukoz değerlerinde azalma sağlanır. ADA GDM'nin tedavi ve takip planı çerçevesinde gebelere orta düzeyde egzersizi önermektedir. Egzersiz yapmaya engel

olabilecek medikal ya da obstetrik bir problem yok ise gebelere egzersiz tedavisi önerilebilir. Egzersiz tedavisi ise aerobik egzersiz olmalı yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme ve jogging gibi aktiviteler örnek olarak verilebilir. Egzersiz haftada 5-7 gün olmalı 30 dakika ve üzerinde süren süreli aerobik egzersizler tarzında olmalıdır (77,78).

2.9.3. İnsülin Tedavisi

GDM'nin tedavisinde güvenle kullanılabilen tek farmakolojik ajan insülinidir. Fakat sulfonilüre grubundan olan gliburid ile ilgili son zamanlarda plasentayı geçmediği ve kullanımının fetüs açısından güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır. ADA ise gebelik esnasında oral antidiabetiklerin kullanılmasını tavsiye etmemektedir. 1999 yılında yapılan bir çalışmada ise insülin ve gliburid kullananlarda normoglisemiye yakın düzeyler eşit düzeyde elde edilmiştir. Oral antidiabetik ajan kullanımına bağlı ise belirgin bir neonatal komplikasyona rastlanmamıştır (73,79).

Diyet ve egzersiz tedavisi başlanan GDM tanılı gebelerin %15 gibi bir oranında ideal glisemik hedeflere ulaşamaz. İdeal glisemik hedeflere ulaşamayan hasta grubunda insülin ile farmakolojik tedavi gereksinimi ortaya çıkar. Uygulanan diyet ve egzersiz tedavisine rağmen açlık PG değerleri 105 mg/dl'nin üzerinde olan GDM tanılı gebelere insülin tedavisi başlanmaktadır. 1999 yılında ADA medikal nutrisyon tedavisi ve egzersiz ile açlık PG değeri 95 mg/dl veya altında, 2'inci saat tokluk PG değeri 120 mg/dl veya altında seyretmiyor ise bu gebelerde insülin tedavisine geçilmesini önermektedir. Genellikle insülin tedavisi planlanırken ilk etapta kahvaltıdan önce 20-30 ünite günlük insülin dozu önerilir. Bu önerilen toplam dozun 2/3'ü orta etkili ve 1/3'ü ise kısa etkili insülin olacak şekilde ayarlanır. Postprandialglisemi takibinin preprandial takibe kıyas ile daha önemli ve etkili olduğu yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir (80,81).Yapılan bir çalışmada ise açlık PG değerleri normal olan GDM A1 tanılı gebelere profilaktik insülin verilmiş olup, bu gebelerde verilen profilaktik insülinin makrozomi ile alakalı komplikasyonlarda azalma sağladığı gösterilmiştir (81).

29-30'uncu gestasyonel haftadan sonra GDM tanılı gebelerde takip esnasında fetal abdomen çevresinin 70'inci persentil üzerinde ölçülmeside insülin tedavisine ihtiyaç olduğunu gösteren bir kriter olarak değerlendirilebilir (82).

Gebelerde kullanılabilen insülinler sırayla sayılacak olursa, orta etkili insülinler, uzun etkili analog insülinler, kısa etkili olan human regüler insülin ve hızlı etkili insülin

analoglarından olan insülin aspartat ve lispro olarak sayılabilir. Gebelikte her ne kadar kullanımının güvenli olacağı düşünülüyor olsada uzun etkili bir insülin analogu olan insülin glarjin ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması sebebiyle kullanılmasına henüz onay verilmemiştir. Regüler insülinlere kıyasla hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi ve tokluk sonrası daha regüle bir PG değerleri sağlaması nedeniyle hızlı etkili olan analog insülinler GDM tedavisinde önerilmektedir (83-85).

2.9.4. Antepartum İzlem

GDM tanılı gebelerin izlemi insülin kullanımı olup olmamasına göre planlanmalıdır. GDM Tip A1 tanılı gebelere çok sıkı bir fetal ve antenatal tetkikler yapılarak sıkı bir antenatal takip yapılmasına gerek yoktur. GDM Tip A1 tanısına sahip gebelerin iki haftada bir iyi bir kan şekeri regülasyonu sağlamak için görülmesi önerilir. GDM Tip A1 tanılı gebelerin bir takım risk faktörleri yok ise bu gebeler rutin antenatal takibe alınmalıdır. Eğer hastanın hipertansiyon, obezite ya da farklı bir ek hastalığı varsa veya obstetrik bir risk faktörü eşlik ediyor ise daha sık bir gebelik takibi planlanmalıdır. GDM Tip A2 tanılı gebelerde ise takip sıklığı pregestasyonel DM tanısı olan gebeler gibi olmalıdır. GDM tanılı gebelerin doğum zamanlaması şayet obstetrik nedenli bir endikasyon yok ise 40'ıncı gestasyonel haftadan önce planlanmamalıdır (86,87).

Pregestasyonel DM'li gebelerin perikonsepsiyonel dönemde görülmesi ve gebeliğin planlanması önerilmektedir. Şayet gebe gebelik öncesinde değerlendirilmemiş ise ilk prenatal vizitte detaylı bir sistemik muayene yapılmalıdır. Ayrıca bu gebelere DM'ye bağlı olarak gelişebilen kronik bir organ hasarının varlığı yönünden gerekli incelemeler yapılmalıdır. Pregestasyonel DM'li gebelere retinopati varlığı ya da yokluğu açısından oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu gebelere olası bir böbrek tutulumu varlığı açısından 24 saatlik idrar toplatılmalı ve 24 saatlik idrarda total protein ile kreatinin klirensi bakılmalıdır. Ayrıca 30 yaş üzerinde olanlara ve 5 yıl üzerinde DM'si olanlara elektrokardiyografi ile kardiyolojik değerlendirme önerilir (80,87,88).

Yine ilk prenatal vizitte DM tanılı tüm gebelerin HbA1c düzeyine bakılmalıdır. HbA1c 6-8 hafta içindeki ortalama kan glukoz düzeyinin seyrini göstermektedir. Bu sebeple HbA1c uzun süreli glisemik kontrolün önemli bir belirleyicisidir. Yüksek HbA1c değerlerinde malformasyon riski artmaktadır. Özellikle erken gestasyonel haftalarda %10 ve üzerinde HbA1c değerlerinde %23'lere ulaşan bir fetal anomali riski mevcuttur. Gebeler

yüksek HbA1c değerlerinde gelişebilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara iyi bir kan şekeri regülasyonu sağlanmalı ve takibi açısından HbA1c değerine 4-6 haftada bir tekrar bakılmalıdır (89,90).

Gebelerin takibinde gestasyonel yaşın doğru belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu sebeple tüm gebelere ultrasonografi (USG) yapılarak CRL (Crown Rump Length) ölçümü yapılmalıdır. CRL ölçümüne göre gestasyonel hafta teyit edilmelidir. Bu sayede ileriki gestasyonel haftalarda ortaya çıkabilecek makrozomi ya da intrauterine growth retardation; intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) tanıları daha kesin bir şekilde konulabilmektedir. Tüm gebelere ikinci trimesterde 16 ve 18'inci gestasyonel haftalar arasında maternal alfa-fetoprotein düzeyi bakılmalıdır. Tüm DM tanılı gebelere olası bir anomali açısından 18-22'inci gestasyonel haftalar arasında ikinci düzey USG ile anomali taraması yapılması ve fetal ekokardiyografi yapılması planlanmalıdır. Yalnız dikkat edilmesi gereken nokta ise DM'si olan gebelerde alfa-fetoprotein düzeyleri düşük olabilmekte ve buna bağlı yorum değişebilmektedir (91).

DM tanılı gebelere üçüncü trimesterde glisemik kontrolü yakından takip etmek, gelişebilecek olası bir preeklampsiyi değerlendirmek ve erken yakalamak için haftalık muayene önerilir. Bu gebelere 3-4 hafta aralıklar ile seri USG kontrolü önerilir. USG kontrolündeki amaç amniyotik sıvı miktarının değerlendirilmesi ve fetal gelişimin yakından takip edilmesidir. Diabetik gebelerde artmış intrauterin fetal ölüm riski mevcut olduğu için 26-32'inci gestasyonel haftalarda fetal durumun değerlendirilmesi amaçlı haftalık kontroller yapılmalıdır. Şayet diabetik gebenin glisemik kontrolü kötü ise ve eşlik eden nefropati, hipertansiyon gibi komplikasyonlar mevcut ise bu gebeler haftada iki defa non-stres test (NST) ile takip edilmeli ve haftada bir defa contraction stres test (CST) veya biyofizik profil yapılarak takip edilmesi önerilir (80,92,93).

Obstetrisyenlerin büyük bir kısmının, yapılan çalışmalarda diabetik gebelerin miada kadar takip edilebileceği belirtilmesine rağmen elektif olarak gebeliği sonlandırdıkları görülmektedir. Gestasyonel haftanın teyit edildiğinden emin olunmak kaydı ile akciğer gelişiminin tamamlandığı varsayılan 38.5 gestasyonel haftada doğumun başlatılabileceği belirtilmiştir (92).

Diabetik gebe grubunda makrozomi ve makrozomiye bağlı artmış omuz distosisi gelişme riski sebebiyle tahmini fetal ağırlık 4000 gr ve üzerindeyse sezaryen ile doğum yaptırılması önerilmektedir. Aynı zamanda diabetik gebelerde en sık sezaryen

endikasyonlarını ise fetal distres, başarısız induksiyon ve ilerlemeyen eylem oluşturmaktadır (93).

Yenidoğan hipoglisemisi diabetik anne bebeklerindeki önem arz eden bir komplikasyondur. Yenidoğan hipoglisemisi özellikle doğum eylemi anında ki annenin glisemik düzeyiyle çok yakından ilişkilidir. Peripartum dönemde annenin glukoz düzeylerinin normal değer aralıklarında olması şarttır. Amaç kan glukoz değerini 80-110 mg/dl aralığında tutabilmektir. Kan glukoz seviyesini 80-110 mg/dl arasında tutabilmek için gebeye 0.5-1 Ü/saat insülin ile tamponize edilmiş %5 dekstroz solüsyonu saatte 100 ml'den gidecek şekilde başlanır. Saatlik kapiller glukoz ölçümü yapılarak tamponize mayi dozu ayarlanır. Eğer doğum yöntemi olarak sezaryen seçilir ise hastanın gece insülin dozu yapılır, sabah dozu atlanır yapılmaz. Diabetik gebelerin doğumdan sonra insülin ihtiyacı belirgin bir şekilde azalmaktadır. Diabetik gebelerde doğum sonrası insülin kullanım ihtiyacı yarı yarıya azalmaktadır. Doğum sonrası dönemde ise insülin dozu hesabı 0.6 Ü/kg/gün olarak hesaplanır (92).

2.10. Diabetin Fetal ve Obstetrik Komplikasyonları

Diabetik gebelerde mevcut perinatal mortalitede ki azalma 1922 yılında insülinin bulunması ve tedavide kullanımı ile azalmıştır. Gerek insülinin keşfi olsun, gerek obstetri alanındaki ve yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler olsun mevcut gelişmelere bağlı perinatal mortalitede yaklaşık 30 kat gibi bir azalma olmuştur. Maternal glisemik kontrole ulaşmadaki gelişmelere bağlı olarak DM tanılı gebeler miada kadar takip edilmiştir. Diabetik gebelerin miada kadar takip edilmesi iyatrojenik RDS oranlarını bariz bir şekilde azaltmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen hala diabetik gebelerdeki perinatal mortalite oranları normal gebelere kıyasla iki kat fazladır (92,93).

Pregastasyonel DM tanılı gebelerde saptanan fetal ve neonatal komplikasyonlar hastanın glisemik kontrolü ile doğrudan ilişkilidir. Hatta prekonsepsiyonel dönemden başlayıp doğuma kadar olan süreçte, gebenin glisemik kontrolün çok iyi sağlanması, diabete bağlı konjenital malformasyonları, fetal ve neonatal riskleri neredeyse diabeti olmayan gebelerin seviyesine indirir. Konjenital malformasyonlar, pregestasyonel diabeti olan gebelerde 2-4 kat daha fazla görülür ve direkt olarak perikonsepsiyonel dönemdeki hipergliseminin derecesi ile ilişkilidir. Tip 1 DM olan gebelerde %2.9-7.5 Tip 2 DM olan gebelerde ise %2.1-12.3 oranında malformasyonlar gözlenir (9,10).

2.10.1. Abortus

Abortus fetüsün hayati fonksiyonlarını tam olarak kazanmadan önce herhangi bir yolla gebeliğin sonlanmasıdır. Amerika Birleşik Devletler'inde ise bu tanım, son mensin ilk günü baz alınarak 20'inci gestasyonel haftadan önce gebeliğin bir şekilde sonlanması olarak tanımlanmıştır. Sık kullanılan bir diğer tanım da ağırlığı 500 gr'dan az olan fetüsün doğurtulmasıdır. Uterusun boşaltılması için abortus medikal yol ya da mekanik yolla meydana gelmediği zaman spontan abortus olarak adlandırılır (94,95).

Kan şekeri regülasyonu iyi olmayan diabetik gebelerde spontan abortus oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca spontan abort oranları Sınıf C, D ve F'ye doğru gittikçe artmaktadır. Prekonsepsiyonel dönemde iyi bir glisemik kontrol ile spontan abortus oranları normal popülasyondaki abort oranları seviyesine iner. Prekonsepsiyonel dönemde hastaların HbA1c değerine bakılmalı ve HbA1c değeri yüksek olan hastalar daha sıkı bir şekilde takip edilmelidir (78,96).

2.10.2. Konjenital Anomaliler

Normal popülasyonda ki mevcut %1-2 oranındaki konjenital malformasyon oranı pregestasyonel DM tanılı gebelerde 4-8 kat daha fazladır ve diabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm sebebidir (78,90,97,98).

Hiperglisemiye bağlı konjenital malformasyon oranlarında artmanın hangi mekanizmalarla ve ne şekilde meydana geldiği tam olarak net değildir. Diabetin prostaglandin mekanizmasını, inositol metabolizmasını ve serbest oksijen radikallerini etkilediği düşünülmektedir. Antioksidan olan E ve C vitamini yapılmış olan hayvan deneylerinde hiperglisemiye bağlı olarak gelişen malformasyonlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine benzer bir şekilde prostaglandinler ile aynı sonuçlar saptanmıştır (99,100).

Üç ve altıncı gestasyonel haftalar arası embriyonun teratojenlere en çok duyarlı olduğu gebelik haftalarıdır. 3-6'ncı gestasyonel hafta arasında iyi bir glisemik kontrol sağlanırsa fetal malformasyon oranları azalmakta ve genel popülasyon seviyelerine inmektedir. Gebelik düşünen kadınlar mevcut bu konular hakkında bilgilendirilmeli ve en ideal şartlarda gebelik planlanmalıdır (87).

Myoinositol veya araşidonik asit eksikliği, yolk sac hasarı, serbest oksijen radikalleri ve metabolitlerin genotoksik etkileri fetal malformasyonlar ile hiperglisemi arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan teorilerden bazılarıdır. Hiperglisemiye bağlı ortaya

çıkan serbest oksijen radikallerinin embriyotoksik etkileri olduğu düşünülmektedir. Antioksidan olan E vitamininin ise bu olayı önleyebileceği düşünülmektedir (100).

Kaudal regresyon sendromu ve situs inversus totalis diabetik gebe grubunda normal populasyona kıyasla daha sık görülmektedir. Diabetik gebelerde en sık karşılaşılan anomalilere bakıldığı zaman %38 oranında kardiyak anomaliler, %15 oranında kas-iskelet sistemi anomalileri, %10 oranında santral sinir sistemi anomalileri yer almaktadır. Prekonsepsiyonel dönemde iyi bir glisemik kontrole sahip gebelerde major anomali oranı %1.2'dir. Fakat bu oran kontrolsüz gebelerde %11'lere çıkmaktadır. Diabet kromozomal anomali oranında artışa yol açmaz (101-103).

Embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün konjenital malformasyon gelişiminin patogenezinde esas rolü üstlendiği düşünülmektedir. Perikonsepsiyonel dönemde ve erken gebelik haftalarında kan şekeri regüle olan pregestasyonel DM'li gebeler ile birinci trimesterden sonra tanı alan GDM'li gebelerde konjenital malformasyon oranında artış olmaması mevcut teoriyi desteklemektedir. İlk trimesterde yüksek HbA1c düzeyleri ile artmış konjenital malformasyonlar arasında ilişki mevcuttur. Yüksek HbA1c düzeylerinde artmış konjenital malformasyon oranları görülmektedir. Tablo III'de HbA1c düzeyi ile konjenital anomaliler arasındaki ilişki gösterilmektedir (104,105).

TabloIII. İlk trimester HbA1c Değerleri ve Konjenital Anomali İlişkisi (104,105)	
Maternal HbA1c	Major Konjenital Anomali Oranı
≤ % 7.9	% 3.2
% 8.9-9.9	% 8.1
> % 10	% 23.5

2.10.3. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi /Eklampsi

Gestasyonel hipertansiyon (GHT) genelde gebeliğin geçici hipertansiyonu olarak da adlandırılır. Gebeliklerin %10 kadarında saptanır. Gebeliğin 20'inci haftasından sonra veya postpartum ilk 24 saatte başlayan, kan basıncının 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde 140/90 ve üzerinde olup, proteinürinin gözlenmediği, tansiyon yüksekliği olarak tanımlanır. Doğumdan sonraki 12'inci haftaya kadar tansiyon değerleri normal düzeylerine dönmektedir. Bu yüzden GHT tanısı postpartum dönemde konulabilen bir tanıdır (106-108).

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %6-8 civarını etkiler. Ayrıca hipertansif hastalıklar gebelerdeki maternal mortalite ve morbiditenin ayrıca perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir (109).

Preeklampsi ise tanım olarak daha önceden tansiyon değerleri normal olan bir gebenin 20'inci gestasyonel haftadan sonra 6 saat ara ile bakılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzerinde ölçüldüğü ve buna idrarda proteinürinin eşlik ettiği durumdur. Plasental gelişim sağlıklı bir gebeliğin devamında çok önemlidir. Ekstravillöz sitotrofoblastlar normalde trofoblastik invazyon sonucunda uterusun spiral arterlerdeki düz kas hücrelerinin yerini alırlar. Bu invazyon sonucunda spiral arterler mükümler ve endotelial katmanlarını kaybederler. Bu mevcut yapı değişikliği sonucunda spiral arterler düşük dirençli damar yatakları haline dönüşürler. Ayrıca bu damar yatakları düşük basınçlı ve yüksek akımlıdır, bu durumda normal plasentasyon için gereklidir. Normal plasentasyondaki yetersizlikler bir takım komplikasyonlara sebep olabilir. Preeklampsi ve IUGR gibi obstetrik komplikasyonlarda yetersiz plasentasyon gösterilmiştir (110-112).

Bu durum ise fetoplasental yapının gebeliğin ilerleyen haftalarında yeterince kan akımı sağlayamamasına sebep olur. Uteroplasental kan akımındaki azalmayla birlikte preeklampsi, abortus, fetal kayıp, IUGR, abrupsiyo plasenta gibi obstetrik komplikasyonlar karşımıza çıkar (113).

24 saatlik idrarda 300 mg veya üzerinde bir proteinüri tespit edilmesi yada spot idrarda dipstick testi bakılan ölçümde +2 (100 mg/dl) veya daha fazla protein saptanması preeklampside gelişen mevcut proteinüri durumunu tanımlar. Dipstick ile ölçüm idrar konsantrasyonuna bağlı olarak değişebileceğinden dolayı ölçüm bazen güvenli olmayabilir (114).

Kapiller permeabilitenin artmasıyla ve damar içi onkotik basıncın düşmesiyle preeklampside ödem ve üçüncü boşluklara sıvı kaçağı olmaktadır. Bu mevcut durum vasküler endotel hasarından dolayı hem de gelişmiş olan proteinüriden dolayı oluşur. Fakat son zamanlarda ödemin preeklampsi tanı kriterlerine dahil olmaması gerektiği kanatine varılmıştır (115,116).

Preeklampsi hafif ve şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır. Hafif preeklampsi 6 saat ara ile yapılan iki kan basıncı değerinin 160/110 mmHg değerinin altında olduğu, 24 saatlik idrarda 5 gramın altında proteinürinin olduğu, karaciğer enzimlerinin normal, trombosit

sayısının 100.000/mm³ den fazla ve klinik semptom saptanmadığı durumdur. Şiddetli preeklampsi ise kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg, proteinüri ≥ 5 gr/24 saatlik idrarda, trombositopeni, serebral ve vizüel bozukluklar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi klinik şikayetlerin olduğu IUGR ve oligohidramnios gibi klinik bulguların eşlik edebildiği formdur. Eklampsi veya HELLP sendromu ile sonuçlanabilir (117).

Eklampsi ise preeklampsinin semptom ve bulguları olan gebelerde gebelikte ve/veya doğum sırasında veya postpartum dönemde ortaya çıkabilen diğer serebral hadiseler ile ilgisi olmayan koma veya grand-mall tarzı tonik-klonik tipte konvulsiyonların gelişmesi olarak tanımlanır. Preeklampsinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Bununla ilgili olarak çeşitli teoriler öne atılmıştır. Bunlardan başlıcalarını sayacak olursak anormal plasantasyon ve trofoblastik invazyon, genetik predispozisyon, artmış koagülasyon, immünolojik teori, endotelial hücre disfonksiyonu ve inflamasyondur. Anormal trofoblast invazyonu anlatılmaya çalışılan ise maternal desidua ve miyometrial arteriollerin invazyonunda immünolojik faktörlerinde etkisiyle yetersizliktir. Maternal desiduanın trofoblastik invazyonu immünolojik manada ilk karşılaşmadır. Trofoblastik invazyon iki aşamalı bir olaydır. İlk aşama spiral arteriyollerdeki desidual tabakanın endovasküler trofoblastik invazyonudur. İlk aşama birinci trimesterde gerçekleşir. İkinci aşamada ise miyometrial tabakanın iç 1/3'lük kısmındaki arteriollerin invazyonudur. İkinci aşama ise ikinci trimesterde gerçekleşir. Ekstravillöz sitotrofoblastlar trofoblastik invazyon sonucunda uterin spiral arterlerde mevcut düz kas hücrelerinin yerine geçerler. Böylece spiral arterler istenilen düşük dirence sahip, düşük basınçlı ve bunların neticesinde yüksek akımlı damar yataklarına dönüşür (112,113).

Preeklampsi ya da IUGR ile birliktelik gösteren gebelerde vasküler değişiklikler sadece uteroplental arterlerin desidual segmentinde görülür ve spiral arteriollerin miyometrial segmenti muskuloelastik yapısını sürdürür. Plasantasyondaki bu defekt fetoplental ünitenin gebeliğin ileri evrelerinde yetersizliğe yol açan uteroplental kan akımında azalmaya neden olur. İmmünolojik teoride trofoblastların spiral arterlere invazyonunu engelleyen immünolojik bir problem olduğu düşünülmektedir. Koagülasyonun aktivasyonu teorisi plasental dolaşımında meydana gelen trombüslerin, preeklampsi, IUGR ve intrauterin ölüme neden olabileceğine dayanır (118-120)

Preeklamptik gebelerde normal antikoagulan yolaklarda bir yetmezlik olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin fizyolojisinde var olan hiperkoagülabilité durumuna birde

kazanılmış ya da hereditör koagülasyon defektleri eklenmesi olası bir preeklampsi ve preeklampsi komplikasyonlarına yatkınlığı artırır. Yetersiz trofoblastik invazyon neticesinde desidual dokuda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin ve artmış lipid peroksidazların annenin dolaşımına geçmesi endotel hasarına yol açmaktadır. Bu durum endotel hücre hasarı ve inflamasyon teorisi olarak adlandırılmaktadır. Bu endotel hasarına sekonder olarak prostasiklin gibi vazodilatörlerin rölatif eksikliğinden dolayı preeklampitik gebeler, normal gebelere göre vazokonstriktörlere daha duyarlı hale gelir. Artmış hassasiyete bağlı olarak arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon gelişmekte bu durum ise hipertansiyon, plazma hacminde azalma ve periferik ödeme neticelenmektedir. Damar endotelinin metabolik ve endokrin fonksiyonları mevcuttur. Damar endoteli vasküler bütünlüğü sağlar, intravasküler koagülasyonu önler ayrıca vazodilatör maddelerin sekresyonunu sağlar. Preeklampside vazodilatör (Prostasiklin) ve vazokonstriktör1 (Tromboksan A2) maddelerin arasındaki mevcut dengede bir bozulma mevcuttur. Tromboksan A2/Prostasiklin (PGI2) oranda ki tromboksan lehine bozulma vazokonstriksiyona, trombosit agregasyonunda artmaya ve plasental perfüzyonda azalmaya sebep olur (121-123).

Proteinüri gibi vasküler komplikasyonlara sahip diabetik gebelerde hipertansif durumlar daha sık görülmektedir. Perinatal mortalite normotansif olan gebeler ile kıyaslandığı zaman preeklampsi saptanan diabetik gebelerde 20 kat daha fazladır. Aşikar DM'si olan gebelerde preeklampsi görülme sıklığı diabeti olmayan gebelere kıyasla 2-3 kat artmıştır. Diabetin süresine, nefropati varlığı ve kronik hipertansiyon varlığı gibi, diabete bağlı vasküler komplikasyonlar varlığına bağlı olarak preeklampsi gelişme riski artmaktadır. Priscila White sınıflamasındaki Sınıf B diabetikler diabeti olmayan gebeler ile benzer bir riske sahip iken, Sınıf D, F, R'de ise hipertansif komplikasyonlar artmıştır (124,125).

Erken haftalarda tespit edilen GDM'de özellikler 24'üncü gestasyonel hafta öncesinde preeklampsi sıklığı normal glukoz tolerasına sahip olanlara göre daha fazladır (126).

GHT'nin insülin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlarda mevcuttur. Artan glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (127).

Bu sorun ise diabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenlerinden biridir. Günümüzde bulgular ise giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi de olsa insülin direncinin rolü olduğu düşünülmektedir. Mevcut insülin direncinin tedavi

edilmesi ile preeklampsi riskinin bariz bir şekilde azalacağı düşünülmektedir. Hatta karbonhidrat metabolizmasının regülasyonu dışında insülinin bir takım anti-inflamatuar etkilerinin de preeklampsi gelişmesinde önleyici etkileri olabileceği düşünülebilir. On bir tane randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizin sonucunda insülin ve metformin tedavisinin etkileri karşılaştırıldığı vakit metformin tedavisi ile gebeliğin indüklediği hipertansiyonda bariz bir azalma tespit edilmiştir. Ayrıca insülin ya da metformin tedavisi verilen hasta grupları arasında ise preeklampsi açısından bir fark saptanmamıştır. Dolayısı ile preeklampsi sıklığı üzerine tedavi etkinliği yönünden insülin ve metformin etkinliği benzer bulunmuştur (128).

2.10.4. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı ve SGA

Pediatrisler postnatal dönemde 2500 gr altında doğan bebekler için düşük doğum ağırlıklı bebek terimini kullanmaktadır. Antenatal dönemde ise bu fetüsler için small for gestational age; gebelik yaşına göre küçük (SGA) ve IUGR gibi terimler kullanılır. Perinatal morbidite ve mortaliteye etki eden en önemli faktörlerden biri doğum ağırlığıdır. Doğum ağırlığı ise gestasyonel hafta ve fetüsün gelişimi ile alakalı bir durumdur. IUGR gibi gelişme kısıtlılığı olan fetüslerde bir takım komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar ise doğumda asfiksi gelişmesi, mekonyum aspirasyon sendromu, pulmoner hemoraji, hiperviskozite sendromu ile hipoglisemi olarak sayılabilir (129,130).

IUGR'nin tanımı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Yıllardır tanımlamada hangi alt sınır değer kullanılması gerektiği net belirtilmemiştir. Fetal gelişimin 10'uncu persantilin altında olması IUGR için en sık kullanılan tanımdır. Fakat başka değerlerde kullanılmaktadır. Bu tanımlar ise fetal gelişimin 25'inci ve 5'inci persantilin altında olması veya doğum ağırlığının olması gereken ortalamanın iki standart sapma altında olmasıdır (130,131).

Onuncu persantil altında kalmış bebeklerin büyük bir çoğunun gelişimleri engellenmiş bebekler olmadığı çok açıktır. Bu bebeklerin bir kısmı konstitüsyonel olarak küçük kalmış bebeklerden oluşmaktadır. Bu grupta ise %25-60 kadar vakada anne ya da bebekte herhangi bir patoloji tespit edilememektedir (132,133). Bu kavram karmaşaları nedeniyle 1984 yılında %5 persantilin altında kalan fetüslerin gelişimlerinde gerilik olduğunu öne süren başka bir görüş ortaya atılmıştır (134).

SGA ve IUGR özellikle daha çok pregestasyonel DM tanılı gebelerde

görülmektedir. Diabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına sahip gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı daha sık görülmektedir (87).

2.10.5. Erken Doğum Eylemi

37'inci gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumlar erken doğum olarak tanımlanır. Değişik serilerde erken doğum oranları %6-10 arasında bulunmuştur (135).

Erken doğuma bağlı prematürite perinatal mortalitenin ve morbiditenin en önemli sebeplerinden sayılmaktadır (136,137).

30'uncu gestasyonel hafta öncesinde gerçekleşen doğumlarda bir takım riskler artmıştır. Bu risklere bakacak olursak intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, RDS ve sepsis olarak sayılabilir. Buna bağlı olarak perinatal mortalite oranları artmıştır. Erken doğum eyleminin sebepleri hakkında çok farklı görüşler bulunmaktadır. Erken doğum eylemini başlatıcı faktörler olarak oksitosin, progesteron çekilmesi, prostaglandinler, fetal kortikosteroidler, gap junctionlarda artma, katekolaminler, erken servikal olgunlaşma, uterusu gerilme ve uterus kan akımındaki değişimler sorumlu tutulmuştur (138,139).

Akciğer matürasyonuna ait testler ve fetal iyilik durumunu gösteren testler henüz yok iken DM tanılı gebelere bilinçli olarak preterm doğum yaptırılmaktaydı. Günümüzde bu testler mevcut olmasına ve bilinçli preterm doğum yaptırılmamasına rağmen diabetik gebelerde preterm doğum oranları hala yüksektir. Preterm doğumlara bağlı neonatal mortalite ve morbidite çok ciddi bir sağlık sorunudur. Pregestasyonel DM preterm doğum açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca pregestasyonel DM'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar gebeliğin miaddan önce erken gestasyonel haftalarda sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Ayrıca tokolitik ajan olarak kullanılan beta mimetikler DM'li gebelerde hiperglisemi ve hiperinsülinemiye sebep oldukları için kullanımı tercih edilmemektedir. DM'li gebelerde tokolitik ajan olarak magnezyum sülfat tercih edilmeli ya da kalsiyum kanal blokörleri kullanılmalıdır. DM tanılı gebelere akciğer matürasyonu sağlamak amaçlı steroid tedavisi planlanıyor ise çok sıkı bir kan şekeri takibi yapılmalıdır (92).

2.10.6. Oligohidramnioz/Polihidramniyoz

Oligohidramnioz tanım olarak amnion fluid index; amnion mayi miktarı (AFI) 5 cm'den küçük olması olarak tanımlanır. En önemli sebepleri fetal renal anomaliler, IUGR ve erken membran rüptürü (EMR) olup, mutlaka tespit edildiklerinde ayırıcı tanıda

düşünülmelidirler. Böbrek anomalilerine bağlı herhangi bir derecede oligohidramniyoz tespit edildiğinde her iki böbrekte etkilenmiş olabilir. Böbrek, üreter ve mesanenin konfigürasyonu kadar böbreklerin boyut ve yapısı da incelenmelidir. Büyüme geriliği tespit edilmiş fetüslerde renal perfüzyonunda dahil olduğu periferik hipoperfüzyon pahasına kan serebral kortekse yönlendirilir. Azalmış renal kan akımı ile idrar üretimi azalır ve oligohidramniyoz gelişir. Ürogenital anomaliler ve gelişme geriliği ekarte edildikten sonra geriye en önemli düşünülmesi gereken tanı membranların rüptürüdür. Aniden gelen idrara benzemeyen vajinal sıvı akıntı öyküsü varlığı ile ön plana çıkabilir. Anamnez, fizik muayene ve pelvik muayene sonucunda teyit edilebilir. Şiddetli oligohidramniyoz veya anhidramniyoz durumunda ikinci trimesterde özellikle 24'üncü gestasyonel haftadan önce bronşial dallar gelişir ki bu durumda fetüs için en önemli tedavi edilmesi gereken sorun pulmoner hipoplazidir. Polihidroamniyoz ise tanım olarak AFI'nin 25 cm ve üstü olması olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık 2000 ml'nin üstündeki amnion mayi miktarları polihidroamniyoz olarak tanımlanır. Fetal anomaliler ile beraber olabileceği gibi GDM gibi komplikasyonların bir sonucu olarak da predispoze olabilir (140).

DM tanılı gebelerde kan glisemik kontrol çok iyi değilse amnion mayi miktarında artma olabilmektedir. DM tanılı gebelerin %10-20 gibi bir oranında polihidroamniyoz gelişmektedir. Diabetik olmayan gebeler ile kıyaslandığında diabetik gebelerde 30 kat artmış polihidroamniyoz insidansı mevcuttur. Gelişen maternal hiperglisemiye bağlı olarak fetüste de hiperglisemi gelişmektedir. Fetal hiperglisemiye bağlı artmış fetal glukozüriye sekonder AFI miktarı artmaktadır. Amniotik sıvının glukoz düzeyi ile AFI miktarı diabetik gebelerde paralel seyrettiği saptanmıştır (141,142).

2.10.7. Makrozomi ve LGA

Doğum kilosunun gestasyonel haftaya göre 90'ıncı persantil üzerinde olması large for gestational age; gebelik yaşına göre büyük (LGA) fetüs olarak tanımlanır (143,144).

Gestasyonel haftadan bağımsız olarak 4000 gr (ya da 4500 gr) üzerindeki fetüsleri tanımlayan terminoloji ise makrozomidir (145,146).

Fetüsün iri olma sebebi ise organların gerek hücre sayısındaki artıştan, gerekse hücrelerin büyümesine sekonder hücre boyutundaki artıştan kaynaklanmaktadır. Makrozomi multifaktöryel sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Jovanovic-Pederson teorisi makrozomi gelişimde kabul edilen bir teoridir. Bu teoride maternal hiperglisemiye bağlı olarak fetal

hiperglisemi gelişmektedir. Fetal hiperglisemi gelişimi ise fetal hiperinsülinizme sebep olmakta bu durumda büyümeyi ve yağ dokusundaki artışı tetiklemektedir. Makrozomi gelişiminde başka bir teoride diğer substrat artışlarını suçlayan freinkel teorisidir (147,148).

Fetal gelişim basamaklarında hormon bağımlı ve hormon bağımsız olarak iki mekanizma bulunmaktadır. İnsülin hormon bağımlı gelişmenin en önemli hormonudur. Büyüme hormonu ile tiroksinin fetal ağırlık üzerine intrauterin dönemde etkisi insülin kadar gösterilememiştir. Hormon bağımsız mekanizmada ise çok çeşitli faktörler mevcuttur. Bu faktörler ise plasental membranların yüzey alanı (11 m²), yeterli plasental ağırlık, yeterli uterin ve umbilikal arter kan akımları, ayrıca oksijen, glukoz düzeyi ve aminoasitler gibi substratlar sayılabilir (149).

Diabetik anne bebeklerinde makrozomiye daha çok fetal hiperinsülinemi yol açar. Bunun yanında maternal hiperglisemi ve substrat artışında makrozomiye yol açan sebepler arasında sayılabilir. Özellikle insüline duyarlı fetal doku ve organlar olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, böbrek üstü bezi, pankreas, kalp, dalak ve timus gibi organ ve dokular insüline bağlı olarak hipertrofi ve hiperplaziye uğrarlar. İnsüline duyarlı olmayan beyin, böbrek gibi dokularda ise herhangi bir değişim görülmez (150,151).

Fetal abdomen çevresi diabetik gebelerde LGA ve makrozomi gelişimi açısından USG takiplerinde en çok bakılan parametredir. 30-33'üncü gestasyonel haftalar arasında bakılan abdomen çevresinin 90'ıncı persantilin üstünde olması kaçınılmaz bir makrozomiyi göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada fetal abdomen çevresinde haftalık 1.2 cm üzerinde bir büyüme olması halinde %84 sensitivite ve %85 spesifite ile olası bir makrozomi gelişeceği gösterilmiştir (152).

Diabetik olmayan populasyon ile kıyaslanırsa makrozomi gelişimi DM'li gebelerde üç kat daha yüksektir. Bu durum DM'li anne bebeklerinde makrozomiye bağlı birçok morbidite gelişimi ile alakalıdır (153,154).

DM'li anne bebeklerinde normoglisemik annelerin makrozomik bebeklerine kıyasla baş ve omuz oranı azalmıştır. Ayrıca bu bebeklerde omuz genişliği ve üst ekstremité cilt altı dokusu kalınlığı da artmıştır. DM'li anne bebeklerinde bu anormal antropometriye bağlı olarak aynı kilodaki diğer normoglisemik anne bebeklerine kıyasla omuz distosisi riski de bariz artmıştır (155,156).

Tahmini fetal ağırlık 4500 gr üzerinde ise birçok klinisyen gebeliği sezaryen ile sonlandırmaktadır, ACOG önerisi de bu yöndedir (157).

Langer ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 74.390 diabetik olmayan gebe ile 1589 DM'li gebenin dosyalarını incelemişlerdir. Hastaları doğum ağırlıklarına göre 250 gr'lık gruplara bölmüşlerdir. 4250 gr eşik değeri sezaryen doğum için eşik değer alınırsa omuz distosisinde %80 bir azalma olacağını bildirmişlerdir (158).

Fetüsün artan oksijen ihtiyacının tam olarak karşılanamamasına sekonder gelişen hipoksiye bağlı makrozomik fetüslerde intrauterin fetal ölüm riski artmaktadır. Diabetin yanı sıra bir takım risk faktörleri olan gebelerde de makrozomi gelişebilir. Bu risk faktörleri iri bebek doğurma öyküsü olması, gebelikten önceki kilo, mevcut gebelikte fazla kilo artışı olması, multipar olmak, fetüsün cinsiyetinin erkek olması, 40'ıncı gestasyonel haftayı geçen gebelikler ve maternal boyun uzun olması sayılabilir. Aynı zamanda 100 gr OGTT sonucu normal olup 50 gr OGTT sonucu pozitif olan gebelerde makrozomi gelişimi için risk altındadır. Yapılmış olan bir çalışmada ise 50 gr OGTT ile 100 gr OGTT karşılaştırılmıştır. 50 gr OGTT değeri yüksek olup da 100 gr OGTT değeri normal olan gebelerde makrozomi gelişme olasılığı, 50 gr OGTT sonucu normal olan gebelere kıyasla yüksek bulunmuştur (158-161).

Yapılmış olan farklı bir çalışmada 100 gr OGTT'de bir değer yüksekliği olan gebelerin makrozomi riskinin OGTT sonucu normal olan gebelere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (162).

Makrozomi gelişme insidansının glisemik kontrol sağlandığı vakit %24 gibi bir değerden %9'lara düştüğü görülmüştür (163,164).

2.10.8. *İn Utero Mort Fetalis*

Nedeni bilinmeyen ölü doğumlar pregestasyonel DM tanısı olan gebelerde daha sık saptanan bir durumdur. Bu bebekler olması gereken gestasyonel haftaya göre büyüktürler ve genellikle 35'inci gestasyonel hafta veya sonrasında ex olurlar. İna uterin mort fetalisin %1 civarında görülme insidansı mevcuttur (79,165).

İntrauterin ex fetüs gelişiminde tam mekanizmanın nasıl gerçekleştiği bilinmemekte fakat glukozun eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksiden şüphelenilmektedir. Ayrıca glukoz hareketleriyle oluşan ani sıvı ve elektrolitlerin yer değiştirmesinden de kuşkulaniılmaktadır. İyi bir glisemi kontrolü, sıkı bir takip ve antenatal bakım ile bu durum ile çok daha az karşılaşılması sağlanabilmektedir (166,167).

2.10.9. Doğum Yaralanmaları

Doğuma bağlı travmalar diabetik gebelerde gayet sık rastlanılan bir durumdur. Diabetik gebelerde özellikle omuz distosisi ve buna bağlı morbidite önem arz etmektedir. Omuz distosisi ve brakial sinir hasarı DM'li anne bebekleri ile makrozomik olan bebeklerde daha sık bir şekilde görülmektedir. Diabetik olmayan gebelerde %0.3 ile %0.5 oranında görülen omuz distosisi DM'li gebelerde 2-4 kat daha sık görülmektedir. Ayrıca omuz distosisinin neredeyse yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu esnasında oluşmaktadır. 4000 gr üzerinde omuz distosisi görülme oranı 10 kat artmaktadır. Yine maternal DM mevcut ise 4000 gr üstündeki her bir 250 gr için risk 5 kat gibi bir oranda artmaktadır (92).

2.10.10. Plasental Anomaliler

Plasenta previa plasentanın internal os üzerinde veya servikal os yakınlarında yerleşmesi durumudur. Plasenta previa üçüncü trimester kanama sebeplerinin en sık nedenlerindedir. Bu nedenle plasenta previa maternal morbidite ve mortalite ile perinatal morbidite ve mortalitenin en sık sebebidir. Plasenta previanın insidansı term gebelerde %0.5-1 arasında değişmektedir. Etiyolojisi tam olarak net değildir. Fakat ileri anne yaşı, multipar olmak, geçirilmiş sezaryen doğum öyküsü, sigara tüketimi, abortus öyküsü ve fetüsün cinsiyetinin erkek olması risk faktörleri olarak sayılabilir (168,169).

Son zamanlarda artmış sezaryen oranlarına sekonder tüm dünyada anormal plasentasyon oranlarında artma olmuştur. Bu anormal plasentasyon oranlarındaki artışa paralel ise maternal morbidite ve maternal mortalitenin artacağı düşünülmektedir (170,171).

Plasenta previalar yerleşim yerine göre ve kliniğe göre sınıflandırılırlar. Yerleşim yerine göre internal servikal os'un tamamen plasenta tarafından kapatıldığı plasenta previa totalis, internal servikal os'un kısmi bir şekilde kaptıldığı grup plasenta previa parsiyalis, plasentanın tam internal servikal os hizasına kadar geldiği plasenta previa marginalis ve plasentanın internal os'a 2 cm'den daha az mesafede yerleşim gösterdiği low-lying plasenta olarak sınıflandırılır. Klinik pratikte ise servikal os'u kapatan plasenta previa totalis ve parsiyalis major, servikal os'u tam olarak kapmayan plasenta previa marjinalis ve low-lying plasenta olguları minör olarak sınıflandırılır (172,173).

2.10.11. İntrahepatik Kolestaz

İntrahepatik kolestaz yaygın kaşıntı ile seyreden gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan gebeliğe özgü olan bir karaciğer hastalığıdır. İntrahepatik kolestaz gebeliğe bağlı saptanan en sık karaciğer rahatsızlığıdır. Artan östrojen miktarına bağlı olarak safra asitlerinin atılımı engellenmektedir. İntrahepatik kolestaz artmış safra açlık asitleri ve tüm vüvutta yaygın kaşıntı ile seyreden bir hastalıktır. Maternal komplikasyon gelişimi nadir olarak görülür. Fakat spontan preterm eylem gelişimi, mekonyumlu amnon mayi gelişimi, fetal distres ve intrauterin ani fetal kayıplar gayet ciddi perinatal sıkıntılara sebep olabilir. Bu sebeple gebe bir hastada kaşıntı mevcut ise gebeliğin intrahepatik kolestazı akılda tutulmalıdır (174-176).

Son yıllarda gebelik kolestazının direk olarak fetal mortaliteye etkisinin olmadığı yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. İntrahepatik kolestazın GDM veya preeklampsi gelişme riskinde artışa sebep olarak dolaylı yoldan bir etkiye yol açtığına dikkat çekilmektedir (177).

2.11. Diabetin Maternal Komplikasyonları

2.11.1. Akut Komplikasyonlar

2.11.1.1. Hipoglisemi

İnsülin tedavisi alan diabetik gebelerde sık rastlanan bir problemdir. Özellikler birinci trimesterde görülen hiperemezis gravidarum varlığında kalori alımındaki sıkıntıya bağlı olarak hipoglisemi görülme riski artar (141).

2.11.1.2. Hiperglisemi

Gebeliğe bağlı hastaların acıkma süresi kısaldığı için ketogenezde artma olmaktadır. Bu sebeple diabetik gebelerde DKA tablosu gebe olmayanlara kıyasla daha hızlı ve daha düşük glukoz oranlarında gelişir. Diabetik bir gebenin bakılan kan glukoz değeri 200 mg/dl üzerinde ve idrarda keton mevcut ise hospitalize edilmelidir. Hospitalizasyon sonrası ise gebeye venöz kan gazı, idrarda keton, glukoz ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Ayrıca diabetik ketoasidozda fetal kayıp oranları %20 olduğu için fetal iyilik hali sürekli takip edilmelidir. DKA'nın tedavisi ise gebe olmayan hastalar ile aynıdır. İlk etapta sıvı yüklemesi yapılması, insülin tedavisi ayarlanması ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi yapılır (80,92).

2.11.2. Kronik Komplikasyonlar

2.11.2.1. Retinopati

Diabetik retinopati 24-64 yaş aralığında saptanan görme kayıplarının en önemli nedenidir (178). Retinopatinin gelişme prevalansı DM'nin süresi ile ilişkilidir. 5 yıldır diabet hastası olan birinde %20-25 oranında iken 10'uncu yılda %50-70 oranında ve 15'inci yıldan sonra ise %95 oranlarına ulaşmaktadır (179).

Retinopati ise iki gruba ayrılır. Bu ayrımında önemli olan nokta ise kapiller hasarın miktarıdır. Mikroanevrizmalar ve eksüdasyonun olduğu evre preproliferatif evre olarak isimlendirilir. Neovaskülarizasyon ve iskeminin olduğu evre ise proliferatif evre olarak isimlendirilir (80).

Gebelik gelişmiş olan diabetik retinopatiyi ağırlaştırmaktadır. Gebeliğe bağlı retinopatideki kötü prognozun mekanizması ise tam net değildir. Bu sebeple hastalara perikonsepsiyonel dönemde ve birinci trimesterde retinopati açısından göz muayenesi yapılmalıdır. Uzun süredir diabeti olan ve hipertansiyon gibi ek rahatsızlıkları olan gebelerde retinopati tespit edilir ise ve gebelik öncesi saptanmışsa hasta çok yakından takip edilmelidir. Lazer fotokoagülasyon ile diabetik retinopati gayet güzel bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ayrıca diabetik retinopati doğum gerçekleştikten sonra büyük oranda regrese olmaktadır. Diabetik retinopatiye bağlı mevcut gebeliğin sonlandırılması önerilmemektedir (92,180).

2.11.2.2. Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri diabetir. Diabetik hasta grubunda %20-40 gibi bir oranda nefropati gelişmektedir. Kapiller hasara bağlı ortaya çıkan glomerüloskleroz hastalığının temelini oluşturmaktadır. Gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyon diabetik nefropatidir. HbA1c düzeyi %10'dan daha fazla artar ise diabetik nefropati gelişme riski artmaktadır. Bu gebelerde nefropati ile kronik hipertansiyon birliktelik arz ederse preeklampsi riskinde %60'lara çıkan bir artış olmaktadır (80).

İdrarda günlük 300 mg/gün ve üzerinde bir proteinüri olması nefropati olarak tanımlanır. 30-300 mg/gün arasında bir protein atılımı ise mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri nefropatinin ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının erken bir bulgusudur (181,182).

Nefropatinin gebeliğin seyri üzerine bir takım olumsuz etkileri mevcuttur. Yalnız

gebelik nefropatide bir kötüye gidişi hızlandıran etkiye yol açmaz (183).

2.11.2.3. Nöropati

Diabetin süresi arttıkça nöropati gelişme riski artmaktadır. Nöropatinin 3 farklı tipi mevcuttur. Bunlar mononöropati, simetrik polinöropati ile otonom nöropati olarak sınıflandırılır. Periferik simetrik-sensorimotor nöropati bazı diabetik gebelerde normalde nadir olmasına rağmen görülebilir. Diabetik gastropatide ise gebelikte bulantı ve kusma olmaktadır. Bu bulantı ve kusma problemleri ise kan şeker regülasyonunu zorlaştırmaktadır (80,179).

2.11.3. Üriner Enfeksiyonlar

Gebelikte artan glomerüler filtrasyon hızına sekonder günde yaklaşık 300 mg/gün idrarda glukozüri saptanması normaldir. DM'li gebelerde bu glukozüri oranı daha da artmaktadır. Gebelikteki hormonal değişime sekonder olarak idrar yollarında dilatasyon gelişir. Bu dilatasyon gelişmesi ise glukoz içeriği fazla olan idrarın birikmesine sebep olur. Bu durum ise bakterilerin kolonize olmaları için uygun besi yeri işlevi görmektedir. Asemptomatik bakteriüri oranı DM'li gebelerde %20'dir. Ayrıca bu asemptomatik bakteriüri olan gebelerin 1/4'ü gibi bir oranında ise pyelonefrit ortaya çıkar (141).

2.12. Diabetin Neonatal Komplikasyonları

2.12.1. Respiratuar Distres Sendromu

RDS diabetik anne bebeklerinde gayet sık görülen bir komplikasyondur. Fakat günümüzde annelerin glisemik kontrollerinin iyi yapılabilmesine, fetal akciğer matürasyonuna ait testlerinin gelişmiş olmasına ve prematür doğumların azalmasına bağlı olarak insidansı giderek azalmıştır. Eskiden %31 oranında görülmekte iken günümüzde %5'lere inmiştir. Tüm gelişmelere rağmen DM'li annelerin bebeklerinde RDS'ye 5-6 kat daha sık rastlanılmaktadır (184).

Diabetik olmayan gebelerin %99'unda 34'üncü gestasyonel hafta civarında fetal akciğer gelişimi tamamlanmış olur. Diabetik gebelerde ise ilk USG ile teyit edilmiş 38 hafta 5 günden önce ise akciğer gelişiminin tamamlandığı kesin değildir (185).

Akciğer matürasyonunun diabetik gebelerde hiperglisemi ile hiperinsülinemiye bağlı olarak geç geliştiği düşünülmektedir. İnsülin glukokortikoid reseptör blokajı yaparak veya fosfolipid sentezinde görevli olan enzimleri bloke ederek sürfaktan yapımını bozmaktadır. DM'li gebelerde fetal akciğer matürasyonu tayininde kullanılan

lesitin/sfingomyelin (L/S) oranına bakılmasından ziyade amnion mayiden fosfotidilgliserol bakılması daha güvenlidir (185,186).

2.12.2.Hipoglisemi

Miad bir yenidoğanda bakılan kan glukoz düzeyinin 30 mg/dl'nin altında saptanması yenidoğan hipoglisemisi olarak adlandırılır. Diabetik annelerin bebeklerinde yaşamın ilk saatlerinde %25-40 oranında hipoglisemi gelişmektedir. Doğum sonrasında plasental glukoz kaynağı kesildiği için hipoglisemi görülmektedir. Hipoglisemik bebekler gayet laterjik bir görünümdeydir. Ayrıca bu bebeklerde apne gelişimi, siyanoz, konvülsiyon, koma ve beyin hasarı gelişebileceği için yakından izlenmelidir (187,188).

2.12.3. Polisitemi

Polisitemi yenidoğanın hematokrik değerinin %65 üzerinde olmasıdır. Polisitemi diabetik anne bebeklerinin %10-40'ında görülmektedir. Polisitemi gelişiminde ise hiperglisemiye bağlı kronik hipoksi gelişimi ve gelişen hipoksiye sekonder eritropoetin sekresyonunda artma ve buna bağlı olarak polisitemi geliştiği düşünülmektedir. Alternatif hipotez olarak ise hipergliseminin eritrositleri erken destrükte ettiği düşünülmektedir (188).

2.12.4. Hiperbilirubinemi

Diabetik anne bebeklerinde %25'ler gibi bir oranda yenidoğanın hiperbilirubinemisi görülmektedir. Hiperbilirubinemiye ise artmış preterm doğum oranları ve polisitemi nedeniyle gayet sık rastlanılmaktadır. Hiperbilirubinemi şiddetli seyir göstermeyip tedaviye yanıtı ise gayet iyidir. Hidrasyon ve fototerapi ile düzelmektedir (189).

2.12.5. Hipokalsemi-Hipomagnezemi

Serum kalsiyum değerinin 7 mg/dl altında olması veya iyonize kalsiyum değerinin 4 mg/dl'nin altında olması hipokalsemi olarak tanımlanır. Diabetik anne bebeklerinde sık karşılaşılan bir durumdur. Maternal glisemik kontrolü iyi olan hastalarda daha az görülür. Hipomagnezemi ise serum magnezyum değerinin 1.5 mg/dl'nin altında saptanmasıdır (188,190)

2.12.6. Hipertrofik Kardiyomyopati

Özellikle kontrolsüz diabeti olan gebelerin makrozomik fetüslerinde görülmektedir. Bening bir durumdur ve doğumdan yaklaşık altı ay gibi bir süre içinde kaybolur. Yüksek fetal insülin seviyesinin bir sonucu olarak miyokartta yağ ve glikojen depolandığı ve septal hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir (90).

2.13. Diabet Tanı ve Takibinde Glikozile Hemoglobin (HbA1c) Önemi

Hemoglobinin beta zincirinin N terminal ucundaki valin (BV1) aminoasidinde bulunan alfa amino grubunun (glükasyonu) glukoz ile reaksiyona girmesi sonucunda HbA1c oluşur. Normal sağlıklı bir kişide hemoglobinin %4-6 civarı HbA1c formundadır. Geriye dönük olarak hastanın 3 aylık glisemik kontrolü hakkında fikir verir. Ayrıca test için hastanın aç olması gerekmediğinden hasta uyumu gayet iyidir. HbA1c ölçüm yönteminin tüm dünyada standardize edilmesi yönünde çalışmalar mevcuttur. Ayrıca HbA1c prognostik öneme sahiptir. Gerek HbA1c ölçüm yönteminin dünya genelinde standardizasyonu gerekse prognostik önemi olmasına bağlı HbA1c'nin DM tanısında kullanılabileceği gündeme gelmiştir. National glycohemoglobin standardization program; Ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı (NGSP) aracılığıyla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bütün laboratuvarlarda HbA1c ölçümü için kullanılan yöntemin sertifikalandırılması gerekmektedir. Sonuçları altın standart olarak kabul gören DiabetesControl and Complications Trial; Diabet Kontrol ve Komplikasyon Denemesi (DCCT) çalışmasında da kullanılan High Performance Liquid Chromatography: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibrasyon şartı konulmaktadır. Bu yöntemle göre belirlenmiş normal değer aralıkları %4-6 arasındadır (20-42 mmol/mol). DCCT çalışmasına göre standardizasyonu yapılmış HPLC yönteminde diabetik olmayanlarda normal kabul edilen üst sınır %6'dır (42mmol/mol) (191).

HbA1c anlık glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yetersizdir. Ayrıca ölçüm anındaki glisemik durum hakkında bir fikir vermez. Birde HbA1c değerleri varyant hemoglobin varlığında ve eritrosit ömründe kısalmaya yol açan hemolitik ve renal anemi gibi bazı hastalıklardan olumsuz yönde etkilenmektedir (192-194).

Diabetin etkin kontrolü ve monitorizasyonu ortaya çıkabilecek olası makrozomi, fetal anomaliler, intrauterin fetal ölümler ve mortalite ve morbiditeye sebep olabilecek diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önem arz etmektedir. Yirmi dördüncü haftada

en düşük değerde olmak üzere gebelik süresince HbA1c'nin bifazik bir değişim gösterdiği bilinmektedir (195,196).

Sanaka ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada non diabetik gebelerde 2'inci trimesterden 3'üncü trimestere doğru gittikçe HbA1c'deki artış değerini tanımlamış ve bu seviyenin plazma glukoz düzeyi ile ilgisiz olduğunu göstermişlerdir (197).

Halbuki gebelikte aşırı demir kullanımına rağmen 3'üncü trimesterde gebelerin çoğunda demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Bu nedenlerle HbA1c gebelikte glisemik kontrol indeksi olarak istenen özellikleri karşılayamaz (198).

Yapılan mevcut çalışmalarda HbA1c için GDM taramasında iyi bir sensitivite ve spesifisiteye sahip eşik bir değer tespit edilememiştir. Bu konu ile ilgili yapılan dört farklı çalışmada HbA1c eşik değeri için 5.0, 5.3, 5.5 ve 7.5 belirlenmiştir ve bu değerlere göre GDM saptama olasılığı açısından net bir sonuç elde edilememiştir. Agarwal ve ark.'nın 442 hasta ile yaptıkları çalışmada, HbA1c'nin GDM taraması açısından zayıf bir test olduğu sonucu çıkarılmıştır (199-202).

Uncu ve ark.'nın 42 gebe üzerinde yaptığı çalışmada GDM tanısında 50 gram OGTT'nin, serum fruktozamin ve HbA1c düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerini değerlendirmiştir. HbA1c'nin ek bir katkı sağlamadığı belirtilmektedir. HbA1c'nin standardize edilmesindeki sıkıntılar, her merkezde olmaması, teknik sorunlar ve yüksek maliyeti nedeni ile ülkemizde henüz tarama amaçlı kullanımı uygun görünmemektedir. Ancak glisemik kontrolün takibinde "altın standart" olarak benimsenmektedir (200).

Greene ve ark. birinci trimesterde bakılan HbA1c seviyesi ile konjenital malformasyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmanın sonucunda, HbA1c düzeyi yüksek olan gebelerde konjenital malformasyon gelişme oranlarını daha yüksek saptamışlardır (203).

Diabetle komplike olmuş gebeliklerin maternal ve fetal morbidite ve mortalitesini en aza indirmek için sıkı glisemik kontrol gereklidir (204).

Her zaman gerçekte olan ortalama kan şekeri düzeyini yansıtmayabilen evde parmak ucu kan şekeri ölçümüne ek olarak, HbA1c düzeyine bakmak takip ve tedavide yararlı bir parametredir (205-208).

Bu sebeble, HbA1c düzeyinin takibi normal kan şekeri takibine ilaveten yararlı görünmektedir. Pregestasyonel diabetli kadınlarda iyi bir metabolik kontrol için hedef normal ya da normal değerlere yakın bir HbA1c'yi yakalamaktır (209).

Artmış üçüncü trimester HbA1c seviyeleri, artmış preeklampsi, makrozomi ve İUÖF riski ile ilişkilidir. Gebelikte HbA1c değerinin komplikasyonları önlemek için gebelikten önceki değerlerden bile düşük olması gerektiği düşünülmektedir (210,211).

Gerçekten de büyük bir prospektif çalışmada, diabetik gebelerde, diabetik olmayan gebelerde gözlenenlerden üç kat daha yüksek konjenital malformasyon ve mortalite oranları bildirilmiştir (212).

Tip 1 DM'ye bağlı preterm doğum veya LGA gibi komplikasyonların hiperglisemi ve yükselmiş HbA1c ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212,213).

İkinci trimester yüksek maternal glukoz seviyelerine bağlı olarak Tip 1 DM'li gebelerde normal gebelere göre LGA daha siktir (214-216).

Ek olarak, preeklampsi gelişme riski, yüksek HbA1c değeri olanlarda glisemik kontrolü iyi olan ve HbA1c değeri normal olan gebelere göre daha yüksektir (217).

Diabeti olmayan gebe kadınlarda bile, maternal glukoz düzeylerinin artmış doğum ağırlığı ve diğer perinatal komplikasyonlar ile sürekli ilişkili olduğu gösterilmiştir (218).

2.14. Diabetik Gebelerde Doğum Eylemi ve Doğum

Doğum öncesi dönemde anne normoglisemik aralıklarda olmalıdır. Genellikle aktif eylem öncesinde intravenöz infüzyon ya da subkutan insülin yapılır. Amaç ise kan glukoz değerini 70-90 mg/dl aralığında tutabilmektir. Şayet insülin infüzyonu başlanacak ise 150 mm normal salin solüsyonu içine regüler insülin 15 ünite eklenip 1-3 ü/saat hızında başlanır, doz kan glukoz düzeyine göre titre edilir. Diabetik gebelerde aktif eylem başladığı anda insülin ihtiyacı azalır. Eğer aktif eylemde iken hastaya insülin verilecekse hipoglisemi açısından dikkat edilmelidir. Hipoglisemiyi önlemek maksatlı 2.5 mg/kg/dk hızında dekstroz solüsyonu verilebilir. Kan glukoz düzeyi <60 mg/dl ise dekstroz infüzyonu artırılır eğer kan glukoz düzeyi >120 mg/dl insülin yapılır. Kan glukoz düzeyi 70-90 mg/dl arasında tutulmaya çalışılır (219).

GDM tanılı gebelerde yenidoğan hipoglisemisini önlemek amacıyla doğum esnasında kan glukoz değeri 72-126 mg/dl aralığında olmalıdır. Glisemik kontrolü iyi olan insülin kullanımı gerekmeyen GDM tanılı gebelerde doğum zamanlaması olarak 39-40'ıncı gestasyonel hafta önerilmektedir. Kötü glisemik kontrolü olanlarda ise daha erken haftalarda doğum önerilir. GDM sezaryen doğum endikasyonu değildir. Ancak sezaryen doğum riski normal popülasyona göre artmıştır. Diabetik gebelerde makrozomik fetüs varlığında doğum

travmasından kaçınmak için sezaryan ile doğum önerilir (220).

2.15. Diabetik Gebelerde Postpartum Bakım

Doğumdan sonra diabetik gebelerin insülin ihtiyaçları bariz azalır. Hatta postpartum 24-72 saat insülin kullanımına ihtiyaç olmayabilir. Doğum sonrası mevcut insülin dozları yeniden düzenlenmelidir. Postpartum dönemde kiloya göre 0.6 Ü/kg/gün olarak hesaplanır. Postpartum dönemde ise kalori alımı ihtiyacı ortalama 25 kcal/kg/gün'dür. Eğer emziren bir anne ise 27 kcal/kg/gün'dür. Postpartum dönemde normogliseminin sağlanması progresyon ve sekellerin önlenmesi için önemlidir (219).

ACOG, ADA ve 5'inci Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalıştayı, GDM öyküsü olan kadınların uzun vadeli takibini önermektedir. GDM öyküsü olan tüm kadınlara doğum sonrası 6-12'inci haftalar civarında 75 gr OGTT yapılmalıdır. Eğer bu değerlendirme neticesinde kan glukoz düzeyleri normal olarak saptanırsa, 3 yıl sonra yeni bir değerlendirme planlanmalıdır. Hastalara hiperglisemi semptomları hakkında eğitim verilmesi ve semptom varlığında gelmeleri önerilmelidir (221,222).

Postpartum dönemde gebelikte oluşan insülin direnci ortadan kalkar. Maternal glukoz metabolizması ise normale döner. Bazen tanı konulmamış bir pregestasyonel DM olabileceğinden GDM tanısı olan gebelere mevcut durumu ekarte etmek amaçlı kan glukoz değerinin takibine devam etmeleri önerilmektedir (223).

DM'li gebelerde kontrasepsiyon maksatlı düşük doz kombine oral kontraseptifler ya da sadece progesteron içeren oral kontraseptifler önerilebilir. Hastalar oral kontraseptif kullanımından yaklaşık bir ay sonra ve daha sonra ise her 3-4 ayda bir kontrollere çağırılmalıdır. Rahim içi araçlar ise bu hastalarda uzun dönemde kontrasepsiyonda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda rahim içi araç kullanımına bağlı diabetik hasta grubunda enfeksiyon riskinde normal popülasyona kıyasla bir artma olmadığı belirtilmiştir (224).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma retrospektif vaka-kontrol çalışması niteliğindedir. Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013 ve 1 Aralık 2017 tarihleri arasında doğum yapmış olan hastalarda yapılmıştır. Bu araştırma hastanemizde pregestasyonel DM ve GDM tanısı almış olan ve takiplerine gelen 357 gebe üzerinde kurgulanmıştır. Fakat takiplerine gelip hastanemizde doğum yapmamış olduğu için kayıtlarına ulaşılamayan 36 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma evrenini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde takip olan ve doğum yapmış 321 hasta oluşturmaktadır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- İkinci ve/veya üçüncü trimester da en az bir kez glikolize hemoglobin (HbA1c) bakılmış
- Tekil gebeliği olan
- Hastanemizde doğum yapan kadınlar dahil edilmiştir.

Araştırmadan dışlama kriterleri;

- Çoğul gebeliği olanlar
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerine bakılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Araştırma verileri Soru formu (Ek-1) ile toplanmıştır. Soru formu araştırmacı tarafından literatüre dayalı olarak hazırlanmıştır. Bu form, kadınların yaşı, obstetrik özellikleri (gebelik, canlı doğum, yaşayan çocuk, küretaj, kendiliğinden düşük, ölü doğum sayısı), gebelik boyunca alınan kilo, doğum sırasında VKİ, mevcut sistemik hastalığı, antenatal anomali varlığı, gebelik boyunca yaşanan komplikasyonlar (preeklampsi, GHT, intahepatik kolestaz, plasenta previa, akreata, erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, oligohidramniyoz, polihidroamniyoz, IUGR, SGA, fetal distres), doğum öyküsü (en son doğum şekli, doğum haftası, doğum anında omuz takılması, doğum anında vakum kullanımı, doğum yaralanması) yenidoğanın özellikleri (kilosu, boyu, cinsiyeti, baş çevresi, apgar 1/5), maternal doğum öncesi ve sonrası hemogram ve HbA1c değerlerini sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

Tüm hastaların örnek verdiği dönemdeki verileri geriye dönük olarak klinik kayıtları ve hastane bilgisayar otomasyon sistemi kullanılarak toplanmıştır. Hastaların HbA1c değerlerine hastaların takipli olduğu Endokrinoloji ve metabolizma kliniği olan hastanelerin

otomasyonundan ulaşılmıştır.

Spontan erken doğum 37. haftadan önce uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Erken doğum tehtidi ise 20. hafta ile 37. gebelik haftaları arasında servikal dilatasyon ve efasmandan bağımsız hastaneye yatış gerektirecek ağrı, kanama, su gelmesi şikayeti ile başvurmuş ve yatış almış sonrasında erken doğum yapmış ya da taburcu olmuş hasta grubunu tanımlamaktadır. İntrauterin gelişme geriliği doğum ağırlığı gebelik haftasındaki buldukları persantil değerlerine göre 10. persantilin altında olan bebekler olarak belirlenmiştir. Doğum sırasındaki fetal ağırlık 2500 gr altında olan bebekler SGA olarak tanımlanmıştır. GHT, 20. gebelik haftasından sonra proteinüri ya da organ fonksiyon bozukluğu olmadan 6 saat arayla ölçülen iki kan basıncı değerinin 140/90 mmHg'nın üzerinde olması ve postpartum 12. hafta içersinde normale dönmesi olarak tanımlanmıştır. Preeklampsi ise bu kriterlere proteinürinin eşlik ettiği ya da proteinüri olmaksızın organ fonksiyon bozukluğunun (Trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, epigastrik ve sağ üst kadran ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, siyanoz, baş ağrısı, görme bulanıklığı vs.) eklenmesi ile seyreden progresif multisistemik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Belirgin proteinüri ise 24 saatlik idrarda >300 mg veya rastgele alınan tek bir idrar örneğinde $\geq 2+$ dipstick değerlerinin tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. Oligohidramnios AFI'nın 5 cm altında, polihidroamnios ise AFI'nın 25 cm ve üstünde olması olarak tanımlanmıştır. GDM 50 gr glukoz tarama testi sonrası 1. saat kan şekerinin >140 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda 100 gr veya 75 gr OGTT testine gidilmesi sonucunda 100 gr OGTT'de en az 2 değer, 75 gr OGTT'de tek değer normalden yüksek olması olarak tanımlanmıştır. Ayrıca 50 gr testte 1. saatin 200 mg/dl üzerinde olması ya da açlık kan şekerinin iki farklı gün bakılan değerlerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Ayrıca fetal distres, doğumda omuz takılması, sinir ve kemik hasarı, doğum öncesi muayene bulguları ve yenidoğan da gelişen sorunlar irdelenmiştir.

Çalışmamızda GDM ve Tip1-Tip2 DM hastaları arasında komplikasyon oranları, Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastaları arasında komplikasyon oranı, VKİ'ye göre komplikasyon oranları, kilo alımına göre komplikasyon oranları, Tip1-Tip2 DM hastalarında yıllara göre komplikasyon oranı, diet-egzersiz ve insülin tedavisi kullanımı arasında komplikasyon oranı, kan şekeri regüle olanlar ile regüle olmayanlar arasında komplikasyon oranları, HbA1c düzeyine göre komplikasyon oranları, GDM'li hastalarda HbA1c değerine göre komplikasyon

oranları, kan şekeri regüle olmayanlarda HbA1c düzeyine göre komplikasyon oranları tek tek bakılmıştır. Veri analizi için nonparametrik testler X² ve korelasyon için spearman korelasyonu kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri ise anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızın örnek genişliğini (büyüklüğünü) hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az 0,80 ve 1. Tip Hata 0,05 alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki sürekli (nicel) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı (N) ve Yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Diabet grupları ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Araştırma protokolüne, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 07.12.2017 tarih, 53043469-050.04.04 sayı numarası ve 2017/1271karar numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde 1 Ocak 2013 ve 1 Aralık 2017 arasında hastanemizde doğum yapmış 321 tekil gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Genel Özelliklerin Dağılımı

		n	%
Yaş (Yıl)	18-25 Yaş	53	16.5
	26-35 Yaş	177	55.2
	35 Yaş üzeri	91	28.3
VKİ (kg/m²)	18.5-24.9 Arası	32	10
	25-29.9 Arası	113	35.2
	30-39.9 Arası	127	39.6
	40 ve Üzeri	49	15.2
DM Tiplerine göre	Pregestasyonel DM	73	22.7
	GDM	248	77.3
Pregestasyonel DM tiplerine göre	Tip 1 DM	36	49.3
	Tip 2 DM	37	50.7
Kaç yıldır Tip1/Tip2 DM (yıl)	1-4 Yıl	31	42.5
	5-9 Yıl	30	41.1
	10 Yıl ve üzeri	12	16.4
GDM için kullanılan tedavi	Diyet/Egzersiz	126	50.8
	İnsülin	122	49.2
Kan şekeri takipleri	Regüle	153	47.7
	Regüle olmayan	168	52.3
Glikolize hemoglobin (HbA1) değerlerine göre (%)	4-5.9 Arası	66	21.0
	6-7.9 Arası	157	50
	8 ve Üzeri	91	29.0
Kilo Alımına Göre (Kg)	7 Kg ve altı	87	27.1
	7-12.9 Kg	185	57.6

	13 Kg ve üzeri	49	15.3
Ek hastalık	Hipotiroidi	21	6.5
	Kronik hipertansiyon	14	4.3
	Astım	4	1.2
	Epilepsi	2	0.6
	Mitral yetmezlik	2	0.6
	ASD	1	0.3
	Kardiyak aritmi	1	0.3
	KAH	1	0.3
	DVT	1	0.3
	Crohn hastalığı	1	0.3
	İntrakraniyal kitle	1	0.3
	Von willebrand hastalığı	1	0.3

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HbA1c: Glikolize HemoglobinA1c ASD: Atrial Septal Defekt KAH: Koroner Arter Hastalığı

DVT: Derin Ven Trombozu

Hastaların 137'sinde (%42.7) GHT, 131'inde (%40.8) preeklampsi, 8'inde (%2.5) intrahepatik kolestaz, 2'sinde (%0.6) plasenta akreata, 3'ünde (%0.9) plasenta previa, 80'inde (%24,9) EDT, 17'sinde (%5.3) EMR, 33'ünde (%10.3) oligohidroamnios, 46'sında (%14.3) polihidroamnios, 42'sinde (%13.1) IUGR, 10'unda (%3.1) SGA, 55'inde (%17.1) LGA ve 102 hastada (%31.8) fetal distress saptanmıştır. Hastaların 28'i (%8.7) normal vajinal doğum, 293'ü (%91.3) sezaryan ile doğum yapmışlardır. 90 hasta (%28) preterm doğum (<37 hafta), 230 hasta (%71.7) term doğum (38-41 hafta) ve 1 hasta (%0.3) postterm doğum (>42 hafta) yapmıştır. 10 hastada (%3.1) doğumda omuz takılması saptanmış olup 1 hastada (%0.3) brakial pleksus hasarı saptanmıştır. Obstetrik komplikasyonlar Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V. Obstetrik Komplikasyonların İnsidansı

	n	Yüzde (%)
Preeklampsi	131	40.8
GHT	137	42.7
İntrahepatik kolestaz	8	2.5
Plasenta Akreata	2	0.6
Plasenta Previa	3	0.9
EDT	80	24.9
Erken Membran Ruptürü	17	5.3
Oligohidramniöz	33	10.3
Polihidramniöz	46	14.3
IUGR	42	13.1
SGA	10	3.1
LGA	55	17.1
Fetal Distress	102	31.8
Preterm Eylem	90	28
Postterm Gebelik	1	0.3
Omuz Takılması	10	3.1
Brakial Pleksus Hasarı	1	0.3
Sezaryen Doğum	293	91.3
Normal Doğum	28	8.7

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği,
SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age

Doğum sonrası yenidoğan sorunlarına bakıldığında 97 (%30.2) bebekte hipoglisemi, 34 (%10.6) bebekte patolojik kilo kaybı, 53 (%16.5) bebekte doğum sonrası solunum sıkıntısı, 21 (%6.5) bebekte RDS, 1 (%0.3) bebekte yenidoğanın geçici taşipnesi ve 14 (%4.4) bebekte hiperbilirubinemi saptanmıştır. Yenidoğan komplikasyonları Tablo VI'de gösterilmiştir.

Tablo VI. Yenidoğan Sorunları

	n	Yüzde(%)
Hipoglisemi	97	30.2
Kilo Kaybı	34	10.6
Solunum Sıkıntısı	53	16.5
RDS	21	6.5
Hiperbilirubinemi	14	4.4
Yenidoğanın Taşipnesi	Geçici 1	0.3
Antenatal Anomali		
İÜÖF	11	3.4
Myelomeningosel	2	0.6
Renal Pelvis Dilatasyonu	2	0.6
Yarık Dudak/Polidaktili	Damak 1	0.3
Trizomi 18	1	0.3
VSD/Pulmoner Stenoz	1	0.3
Ventrikülomegali	1	0.3
Nöral Tüp Defekti	1	0.3

RDS: Respiratuar Distres Sendromu, VSD: Ventriküler Septal Defekt, İÜÖF: İn utero Ölü Fetüs

GDM ve pregestasyonel DM hastaları arasında komplikasyon oranlarına bakıldığında GDM grubunda 93 hastada (%37.5) preeklampsi saptanmış olup, pregestasyonel DM grubunda 38 hastada (%52.1) preeklampsi saptanmıştır. Pregestasyonel DM hastalarında preeklampsi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII).

Fetal distres gelişme durumuna bakıldığında GDM grubunda 71 hastada (%28.6) fetal distres saptanmış olup, pregestasyonel DM grubunda 31 hastada (%42.5) saptanmıştır. Fetal distres gelişme oranı pregestasyonel DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo VII).

Preterm doğum oranlarına bakıldığı zaman GDM grubunda 61 hastada (%24.6), pregestasyonel DM grubunda 29 hastada (%39.7) preterm doğum saptanmıştır. Preterm

doğum gelişme oranı ile pregestasyonel DM hastaları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII).

Ayrıca doğumda omuz takılması karşılaştırıldığında GDM grubunda 5 hastada (%2), pregestasyonel DM grubunda 5 hastada (%6.8) omuz takılması saptanmıştır. Omuz takılması ile pregestasyonel DM grubu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII).

Yenidoğan hipoglisemisi gelişmesi açısından bakıldığında GDM grubunda 68 bebekte (%27.4), pregestasyonel DM grubunda 29 bebekte (%39.7) hipoglisemi saptanmış olup pregestasyonel DM grubunda yenidoğan hipoglisemisi gelişmesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII. GDM ve Pregestasyonel DM Arasında Komplikasyon Oranları

	GDM	Pregestasyonel DM	P
	n (%)	n (%)	
Preeklampsi	93 (37.5)	38 (52.1)	0.026 ***
GHT	104 (41.9)	33 (45.2)	0.620
İntrahepatik Kolestaz	6 (2.4)	2 (2.7)	0.877
Plasenta Akreata	2 (0.8)	0 (0)	0.441
Plasenta Previa	2 (0.8)	1 (1.4)	0.660
EDT	56 (22.6)	24 (32.9)	0.074
EMR	12 (4.8)	5 (6.8)	0.500
Oligohidramnioz	28 (11.3)	5 (6.8)	0.272
Polihidramnioz	32 (12.9)	14 (19.2)	0.179
IUGR	34 (13.7)	8 (11)	0.540
SGA	7 (2.8)	3 (4.1)	0.578
LGA	42 (16.9)	13 (17.8)	0.862
Fetal Distres	71 (28.6)	31 (42.5)	0.026 ***
Preterm Doğum	61 (24.6)	29 (39.7)	0.037 ***
Omuz Takılması	5 (2)	5 (6.8)	0.037 ***
Brakial Pleksus Hasarı	1 (0.4)	0 (0)	0.587
Hipoglisemi	68 (27.4)	29 (39.7)	0.044***

Bebekte Kilo Kaybı	23 (9.3)	11 (15.1)	0.157
Solunum Sıkıntısı	37 (14.9)	16 (21.9)	0.157
RDS	13 (5.2)	8 (11)	0.083
Hiperbilirubinemi	9 (3.6)	5 (6.8)	0.236

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, DM: Diabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon,
EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği,
SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastaları arasında komplikasyon oranlarına bakıldığı zaman, Tip 1 DM grubunda 16 hastada (%44.4), Tip 2 DM grubunda 8 hastada (%21.6) EDT saptanmıştır. Tip 1 DM hastalarında EDT açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Polihidroamnios için bakıldığı zaman Tip 1 DM hasta grubunda 11 hastada (%30.6), Tip 2 DM grubunda 3 hastada (%8.1) polihidroamnios saptanmış olup Tip 1 DM hastalarında polihidroamnios gelişme durumu ile ilgili anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Yenidoğan sorunlarına bakıldığında Tip 1 DM grubunda 20 bebekte (%55.6), Tip 2 DM grubunda 9 bebekte (%24.3) hipoglisemi gelişmiş olup hipoglisemi gelişimi ile Tip 1 DM hastaları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Tip 1 DM grubunda 9 bebekte (%25), Tip 2 DM grubunda 2 bebekte (%5.4) kilo kaybı saptanmış olup, kilo kaybı gelişimi ile Tip 1 DM hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Hiperbilirubinemi açısından bakıldığında Tip 1 DM grubunda 5 bebekte (%13.9) hiperbilirubinemi saptanırken Tip 2 DM grubunda hiperbilirubinemi saptanmamıştır. Hiperbilirubinemi gelişimi ile Tip 1 DM hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Tip 1 DM ile Tip 2 DM Arasında Komplikasyon Oranları

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	P
	n (%)	n (%)	
Preeklampsi	22 (61.1)	16 (43.2)	0.127
GHT	20 (55.6)	13 (35.1)	0.080
İntrahepatik Kolestaz	2 (5.6)	0 (0)	0.146
Plasenta Akreata	0 (0)	0 (0)	-
Plasenta Previa	0 (0)	1 (2.7)	0.321
EDT	16 (44.4)	8 (21.6)	0.038***
EMR	3 (8.3)	2 (5.4)	0.620
Oligohidramnioz	4 (11.1)	1 (2.7)	0.155
Polihidramnioz	11 (30.6)	3 (8.1)	0.015 ***
IUGR	5 (13.9)	3 (8.1)	0.429
SGA	1 (2.8)	2 (5.4)	0.572
LGA	9 (25)	4 (10.8)	0.113
Fetal Distres	18 (50)	13 (35.1)	0.119
Preterm Doğum	17 (47.2)	12 (32.4)	0.197
Omuz Takılması	4 (11.1)	1 (2.7)	0.155
Brakial Pleksus Hasarı	0 (0)	0 (0)	-
Hipoglisemi	20 (55.6)	9 (24.3)	0.006 ***
Bebekte Kilo Kaybı	9 (25)	2 (5.4)	0.019***
Solunum Sıkıntısı	11 (30.6)	5 (13.5)	0.078
RDS	4 (11.1)	4 (10.8)	0.967
Hiperbilirubinemi	5 (13.9)	0 (0)	0.019***

DM: Diabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Rüptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Hastaların VKİ'lerine göre komplikasyon oranlarına bakıldığında VKİ 40 ve üzeri olan grupta 36 hastada (%73.5) GHT saptanmış olup, VKİ 40 ve üzeri olan grupta GHT gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo IX).

VKİ 40 ve üzeri olan grupta 39 hastada (%79.6) preeklampsi saptanmış olup, VKİ 40 ve üzeri olan grupta preeklampsi gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo IX).

VKİ 40 ve üzeri olan grupta 10 hastada (%20.4) polihidroamnios saptanmış olup, VKİ 40 ve üzeri olan grupta polihidroamnios gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo IX).

VKİ 40 ve üzeri olan grupta 9 hastada (%18.4) LGA saptanırken, VKİ 30-39.9 arası olan grupta 30 hastada (%23.6) LGA saptanmış olup, VKİ 30-39.9 arası olan grupta LGA gelişimi açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo IX).

VKİ 40 ve üzeri olan grupta 19 hastada (%38.8) preterm eylem gelişmiş olup, VKİ 40 ve üzeri olan grup ile preterm eylem gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX. VKİ'ye Göre Komplikasyon Oranları

VKİ	18.5-24.9	25-29.9	30-39.9	40 ve üzeri	p
	Arası	Arası	Arası		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	7 (21.9)	35 (31)	59 (46.5)	36 (73.5)	0.001***
Preeklampsi	7 (21.9)	29 (25.7)	56 (44.1)	39 (79.6)	0.001***
İntrahepatik Kolestaz	1 (3.1)	1 (0.9)	6 (4.7)	0 (0)	0.164
Plasenta Akreata	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0)	0.876
Plasenta Previa	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (2)	0.806
EDT	6 (18.8)	24 (21.2)	34 (26.8)	16 (32.7)	0.352
EMR	2 (6.3)	5 (4.4)	9 (7.1)	1 (2)	0.557
Oligohidroamnios	4 (12.5)	14 (12.4)	10 (7.9)	5 (10.2)	0.679
Polihidroamnios	5 (15.6)	7 (6.2)	24 (18.9)	10 (20.4)	0.021***
IUGR	5 (15.6)	16 (14.2)	17 (13.4)	4 (8.2)	0.717

SGA		1 (3.1)	5 (4.4)	4 (3.1)	0 (0)	0.528
LGA		1 (3.1)	15 (13.3)	30 (23.6)	9 (18.4)	0.024***
Fetal Distres		11 (34.4)	33 (29.2)	38 (29.9)	20 (40.8)	0.476
Preterm Doğum		7 (21.9)	23 (20.4)	41 (32.3)	19 (38.8)	0.033***
Omuz Takılması		0 (0)	4 (3.5)	5 (3.9)	1 (2)	0.667
Brakial	Pleksus	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0.675
Hasarı						
Bebekte		8 (25)	28 (24.8)	45 (35.4)	26 (32.7)	0.287
Hipoglisemi						
Bebekte	Kilo	6 (18.8)	8 (7.1)	15 (11.8)	5 (10.2)	0.269
Kayıbı						
Bebekte	Solunum	7 (21.9)	12 (10.6)	24 (18.9)	10 (20.4)	0.205
Sıkıntısı						
RDS		3 (9.4)	4 (3.5)	11 (8.7)	3 (6.1)	0.387
Hiperbilirubinemi		3 (9.4)	3 (2.7)	7 (5.5)	1 (2)	0.289

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi,

EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age,

LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Hastalar gebelikte aldığı kilolara göre 7 kg altı, 7-12.9 kg arası ve 13 kg üstü kilo alan şeklinde gruplandırıldığı zaman 13 kg ve üstü kilo alımı olan grupta 31 hastada (%63.3) GHT saptanmış olup, GHT gelişimi ile 13 ve üzeri kilo alımı olan grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo X).

13 kg ve üzeri kilo alan grupta 31 hastada (%63.3) preeklampsi saptanmış olup, preeklampsi gelişimi ile 13 ve üzeri kilo alımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo X).

13 kg ve üzeri kilo alımı olan 13 hastada (%26.5) polihidroamnios saptanmış olup, polihidroamnios gelişimi ile 13 ve üzeri kilo alımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo X).

13 kg ve üzeri kilo alımı olan grupta 13 hastada (%26.5) LGA saptanmış olup,

LGA gelişimi ile 13 ve üzeri kilo alımı olan grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo X).

13 kg ve üzeri kilo alan grupta 22 hastada (%44.9) preterm eylem saptanmış olup, preterm eylem gelişimi ile 13 ve üzeri kilo alımı olan grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo X).

Ayrıca 13 kg ve üzeri kilo alımı olan grupta 19 yenidoğanda (%38.8) hipoglisemi saptanmış olup, hipoglisemi gelişimi 13 ve üzeri kilo alımı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Kilo Alımına Göre Komplikasyon Oranları

Kilo Alımı	7 Kg Altı	7-12.9 Kg Arası	13 Kg ve Üstü	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	25 (28.7)	81 (43.8)	31 (63.3)	0.001***
Preeklampsi	26 (29.9)	74 (40)	31 (63.3)	0.001***
İntrahepatik Kolestaz	3 (3.4)	4 (2.2)	1 (2)	0.798
Plasenta Akreata	1 (1.1)	1 (0.5)	0 (0)	0.699
Plasenta Previa	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0.329
EDT	17 (19.5)	45 (24.3)	18 (36.7)	0.081
EMR	6 (6.9)	10 (5.4)	1 (2)	0.476
Oligohidroamnios	10 (11.5)	16 (8.6)	7 (14.3)	0.466
Polihidroamnios	9 (10.3)	24 (13)	13 (26.5)	0.025***
IUGR	14 (16.1)	23 (12.4)	5 (10.2)	0.572
SGA	1 (1.1)	8 (4.3)	1 (2)	0.333
LGA	8 (9.2)	34 (18.4)	13 (26.5)	0.029***
Fetal Distres	27 (31)	55 (29.7)	20 (40.8)	0.328

Preterm Doğum	18 (20.7)	50 (27)	22 (44.9)	0.040***
Omuz Takılması	3 (3.4)	5 (2.7)	2 (4.1)	0.866
Brakial Pleksus Hasarı	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0.259
Bebekte Hipoglisemi	16 (18.4)	62 (33.5)	19 (38.8)	0.015***
Bebekte Kilo Kaybı	4 (4.6)	22 (11.9)	8 (16.3)	0.070
Bebekte Solunum Sıkıntısı	11 (12.6)	33 (17.8)	9 (18.4)	0.521
RDS	3 (3.4)	12 (6.5)	6 (12.2)	0.137
Hiperbilirübinemi	3 (3.4)	7 (3.8)	4 (8.2)	0.364

Kg: Kilogram, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Pregestasyonel DM hastalarında yıllara göre komplikasyon oranlarına bakıldığında hastalar 1-4 yıl arası, 5-9 yıl arası ve 10 yıl ve üzeri olarak gruplandırıldığı zaman 10 yıl ve üzeri DM olan grupta 6 yenidoğanda (%50) solunum sıkıntısı ve 3 yenidoğanda (%25) hiperbilirübinemi saptanmıştır. 10 yıl ve üzeri pregestasyonel DM hastaları ile yenidoğanda solunum sıkıntısı ve hiperbilirübinemi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XI).

Tablo XI. DM Hastalarında Yıllara Göre Komplikasyon Oranları

Kilo Alımı	1-4 Yıl	4-9 Yıl	10 Yıl ve Üzeri	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	13 (41.9)	14 (46.7)	6 (50)	0.873
Preeklampsi	15 (48.4)	16 (53.3)	7 (58.3)	0.829

İntrahepatik	1 (3.2)	1 (3.3)	0 (0)	0.817
Kolestaz				
Plasenta Akreata	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Plasenta Previa	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0.503
EDT	8 (25.8)	11 (36.7)	5 (41.7)	0.517
EMR	2 (6.5)	2 (6.7)	1 (8.3)	0.975
Oligohidroamnios	2 (6.5)	1 (3.3)	2 (16.7)	0.301
Polihidroamnios	4 (12.9)	7 (23.3)	3 (25)	0.501
IUGR	4 (12.9)	2 (6.7)	2 (16.7)	0.581
SGA	3 (9.7)	0 (0)	0 (0)	0.120
LGA	6 (19.4)	4 (13.3)	3 (25)	0.642
Fetal Distres	12 (38.7)	11 (36.7)	8 (66.7)	0.177
Preterm Doğum	10 (32.3)	13 (43.3)	6 (50)	0.493
Omuz Takılması	4 (12)	1 (3.3)	0 (0)	0.197
Brakial Pleksus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hasarı				
Bebekte	11 (35.5)	11 (36.7)	7 (58.3)	0.352
Hipoglisemi				
Bebekte Kilo Kaybı	3 (9.7)	6 (20)	2 (16.7)	0.523
Bebekte Solunum	5 (16.1)	5 (16.7)	6 (50)	0.037****
Sıkıntısı				
RDS	5 (16.1)	2 (6.7)	1 (8.3)	0.472
Hiperbilirubinemi	2 (6.5)	0 (0)	3 (25)	0.015****

DM: Diabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi,

EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age,

LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

GDM hastalarında kullanılan tedavi şekline göre hastalar diyet/egzersiz tedavisi ve insülin kullanımına göre gruplandırıldığı zaman insülin kullanan grupta 65 hastada (%53.3) GHT saptanmış olup, GHT gelişimi ile insülin kullanan grup arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XII).

İnsülin tedavisi kullanan grupta yine 56 hastada (%45.9) preeklampsi gelişmiş olup, preeklampsi gelişimi ile insülin kullanımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XII).

İnsülin tedavisi alan grupta 36 hastada (%29.5) EDT saptanmış olup, EDT gelişimi ile insülin kullanımı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XII).

İnsülin kullanımı olan grupta 8 hastada (%6.6), diyet/egzersiz tedavisi alan grupta 20 hastada (%15.9) oligohidroamnios saptanmış olup, oligohidroamnios gelişimi ile diyet/egzersiz tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.05) (Tablo XII).

İnsülin tedavisi alan grupta 28 hastada (%23) LGA saptanmış olup, LGA gelişimi ile insülin tedavisi kullanımı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XII).

Tablo XII. GDM Hastalarında Tedavi Şekline Göre Komplikasyon Oranları

	Diyet/Egzersiz	İnsülin	P
	n (%)	n (%)	
GHT	39 (31)	65 (53.3)	0.001***
Preeklampsi	37 (29.4)	56 (45.9)	0.007***
İntrahepatik Kolestaz	3 (2.4)	3 (2.5)	0.968
Plasenta Akreata	0 (0)	2 (1.6)	0.149
PlasentaPrevia	2 (1.6)	0 (0)	0.162
EDT	20 (15.9)	36 (29.5)	0.010***
EMR	4 (3.2)	8 (6.6)	0.215
Oligohidramnion	20 (15.9)	8 (6.6)	0.020***
Polihidramnion	13 (10.3)	19 (15.6)	0.217
IUGR	21 (16.7)	13 (10.7)	0.169
SGA	3 (2.4)	4 (3.3)	0.670

LGA	14 (11.1)	28 (23)	0.013***
Fetal Distres	31 (24.6)	40 (32.8)	0.154
Preterm Doğum	29 (23)	32 (26.2)	0.490
Omuz Takılması	1 (0.8)	4 (3.3)	0.164
Brakial Pleksus Hasarı	0 (0)	1 (0.8)	0.309
Hipoglisemi	31 (24.6)	37 (30.3)	0.312
Bebekte Kilo Kaybı	11 (8.7)	12 (9.8)	0.764
Solunum Sıkıntısı	19 (15.1)	18 (14.8)	0.943
RDS	4 (3.2)	9 (7.4)	0.138
Hiperbilirübinemi	4 (3.2)	5 (4.1)	0.697

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi,
EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age,
LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Hastalar açlık kan glukoz değerleri regüle olan ve regüle olamayan olarak iki gruba ayrılarak komplikasyon oranlarına bakıldığı zaman regüle olan grupta 30 hastada (%19.6), regüle olmayan grupta 107 hastada (%63.7) GHT saptanmış olup, GHT gelişimi ile kan şeker takipleri regüle olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XIII).

Plasenta previa kan şekeri regüle olan grupta 3 hastada (%2) saptanmış olup, regüle olmayan grupta previa saptanmamıştır. Previa gelişimi kan şekeri regüle olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup klinik anlamlılık düşünülmemiştir ($p<0.05$) (Tablo XIII).

Oligohidroamnios gelişimine bakıldığında kan şekeri regüle olan grupta 14 hastada (%9.2), kan şekeri regüle olmayan grupta 19 hastada (%11.3) oligohidroamnios saptanmıştır. Oligohidroamnios gelişimi ile kan şekeri regüle olmayan grup arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XIII).

Polihidroamnios gelişimine bakıldığı zaman kan şekeri regüle olan grupta 10 hastada (%6.5), regüle olmayan grupta 36 hastada (%21.4) polihidroamnios saptanmıştır. Polihidroamnios gelişimi ile kan şekeri regüle olmayan grup arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XIII).

SGA gelişimine bakıldığı zaman kan şekeri regüle olan grupta 4 hastada (%2.6), kan şekeri regüle olmayan grupta 6 hastada (%3.6) SGA saptanmış olup, SGA gelişimi ile kan şekeri regüle olmayan grup arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XIII).

LGA gelişimi açısından bakıldığı zaman kan şekeri regüle olan grupta 13 hastada (%8.5), regüle olmayan grupta 42 hastada (%25) LGA saptanmıştır. LGA gelişimi ile kan şekeri regüle olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XIII).

Yenidoğan sorunlarına bakıldığı zaman kan şekeri regüle olmayan grupta 23 bebekte (%13.7) kilo kaybı, 41 bebekte (%24.4) solunum sıkıntısı, 18 bebekte (%10.7) RDS ve 12 bebekte (%7.1) hiperbilirubinemi saptanmıştır. Kan şekeri regüle olmayan grupta mevcut yenidoğan sorunları ile ilgili anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (p<0.05) (Tablo XIII).

Tablo XIII. Kan Şeker Takiplerine Göre Komplikasyon Oranları

	Regüle	Regüle olmayan	P
	n (%)	n (%)	
GHT	30 (19.6)	107 (63.7)	0.001***
Preeklampsi	21 (13.7)	110 (65.5)	0.560
İntrahepatik Kolestaz	3 (2)	5 (3)	0.947
Plasenta Akreata	1 (0.7)	1 (0.6)	0.068
Plasenta Previa	3 (2)	0 (0)	0.001***
EDT	16 (10.5)	64 (38.1)	0.294
EMR	6 (3.9)	11 (6.5)	0.525
Oligohidramnioz	14 (9.2)	19 (11.3)	0.001***
Polihidramnioz	10 (6.5)	36 (21.4)	0.008***
IUGR	12 (7.8)	30 (17.9)	0.622
SGA	4 (2.6)	6 (3.6)	0.001***
LGA	13 (8.5)	42 (25)	0.001***
Fetal Distres	27 (17.6)	75 (44.6)	0.512
Preterm Doğum	21 (13.7)	69 (41.1)	0.256

Omuz Takılması	3 (2)	7 (4.2)	0.339
Brakial Pleksus Hasarı	0 (0)	1 (0.6)	0.617
Hipoglisemi	26 (17)	71 (42.3)	0.059
Bebekte Kilo Kaybı	11 (7.2)	23 (13.7)	0.001***
Solunum Sıkıntısı	12 (7.8)	41 (24.4)	0.002***
RDS	3 (2)	18 (10.7)	0.011***
Hiperbilirübinemi	2 (1.3)	12 (7.1)	0.020***

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Ruptürü,

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age,

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Hastalar HbA1c düzeylerine göre 5-5.9 arası, 6-7.9 arası ve 8 üzeri olacak şekilde hastalar gruplandırıldığı zaman komplikasyon oranlarına bakıldığında HbA1c düzeyi 6-7.9 arası olan grupta 44 hastada (%63.8), 8 ve üzerinde olan grupta ise 14 hastada (%63.6) GHT gelişmiş olup GHT gelişimi ile yüksek HbA1c arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

Preeklampsi gelişimine bakıldığı zaman HbA1c 6-7.9 arası olan 44 hastada (%63.8), 8 ve üzeri olan 17 hastada (%77.3) preeklampsi saptanmış olup, preeklampsi gelişimi ile yüksek HbA1c arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arası olan 33 hastada (%47.8), 8 ve üzeri olan 15 hastada (%68.2) EDT saptanmıştır. EDT gelişimi ile yüksek HbA1c arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan 4 hastada (%5.8), 8 ve üzeri olan 6 hastada (%27.3) oligohidroamnios saptanmış olup, oligohidroamnios gelişimi ile yüksek HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan 17 hastada (%24.6), 8 ve üzeri olan 6 hastada (%27.3) polihidroamnios saptanmış olup, polihidroamnios gelişimi ile yüksek HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan 18 hastada (%26.1), 8 ve üzeri olan 8 hastada (%36.4) LGA saptanmış olup, LGA gelişimi ile yüksek HbA1c arasında istatistiksel olarak

anlamli iliŒki saptanmiŒtır (p<0.05) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan 35 hastada (%50.7), 8 ve üzeri olan 14 hastada (%63.6) fetal distres saptanmiŒ olup, fetal distres geliŒimi ile yüksek HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamli iliŒki saptanmiŒtır (p<0.05) (Tablo XIV).

HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan 33 hastada (%47.8), 8 ve üzeri olan 15 hastada (%68.2) preterm eylem saptanmiŒ olup, preterm eylem geliŒimi ile yüksek HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamli iliŒki saptanmiŒtır (p<0.05) (Tablo XIV).

YenidoĒan sorunlarına bakıldıĒı zaman HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan hasta grubunda 30 bebekte (%43.5) hipoglisemi, 11 bebekte (%15.9) kilo kaybı, 19 bebekte (%27.5) solunum sıkıntısı, 10 bebekte (%14.5) RDS ve 6 bebekte (%8.7) hiperbilirübinemi saptanmiŒtır. HbA1c 8 ve üzeri olan grupta 10 bebekte (%45.5) hipoglisemi, 5 bebekte (%22.7) kilo kaybı, 5 bebekte (%22.7) solunum sıkıntısı, 1 bebekte (%4.5) RDS ve 3 bebekte (%13.6) hiperbilirübinemi saptanmiŒtır. YenidoĒan da hipoglisemi, kilo kaybı, solunum sıkıntısı, RDS ve hiperbilirübinemi geliŒimi ile yüksek HbA1c arasında anlamli istatistiksel iliŒki saptanmiŒtır (p<0.05) (Tablo XIV).

Ayrıca İF ile yüksek HbA1c arasında anlamli iliŒki saptanmiŒtır (p<0.05) (Tablo XIV).

Tablo XIV. HbA1c'ye Göre Komplikasyon Oranları

HbA1c	4-5.9 Arası	6-7.9	8 ve üzeri	p
	Arası			
	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	77 (34.5)	44 (63.8)	14 (63.6)	0.001***
Preeklampsi	68 (30.5)	44 (63.8)	17 (77.3)	0.001***
İntrahepatik Kolestaz	4 (1.8)	3 (4.3)	1 (4.5)	0.414
Plasenta Akreata	1 (0.4)	1 (1.4)	0 (0)	0.611
Plasenta Previa	3 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0.539
EDT	32 (14.3)	37 (47.8)	15 (68.2)	0.001***

EMR	11 (4.9)	5 (7.2)	1 (4.5)	0.746
Oligohidroamnios	23 (10.3)	4 (5.8)	6 (27.3)	0.016***
Polihidroamnios	23 (10.3)	17 (24.6)	6 (27.3)	0.003***
IUGR	29 (13)	12 (17.4)	1 (4.5)	0.291
SGA	6 (2.7)	3 (4.3)	1 (4.5)	0.737
LGA	23 (13)	18 (26.1)	8 (36.4)	0.002***
Fetal Distres	52 (23.3)	35 (50.7)	14 (63.6)	0.001***
Preterm Doğum	40 (17.9)	33 (47.8)	15 (68.2)	0.001***
Omuz Takılması	4 (1.8)	5 (7.2)	1 (4.5)	0.073
Brakial Pleksus Hasarı	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0.168
Bebekte Hipoglisemi	56 (25.1)	30 (43.5)	10 (45.5)	0.004***
Bebekte Kilo Kaybı	17 (7.6)	11 (15.9)	5 (22.7)	0.022***
Bebekte Solunum Sıkıntısı	28 (12.6)	19 (27.5)	5 (22.7)	0.010***
RDS	9 (4)	10 (14.5)	1 (4.5)	0.007***
Hiperbilirubinemi	4 (1.8)	6 (8.7)	3 (13.6)	0.003***
Ex Fetüs	3 (1.3)	1 (1.5)	7 (31.8)	0.001***

HbA1c: Glikozile HemoglobinA1c, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi,
EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age,
LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

GDM hastalarından HbA1c düzeylerine göre 4-4.9 arası, 5-5.9 arası ve 6 üzeri olacak şekilde sınıflandırıldığı zaman komplikasyon oranlarına bakıldığında 4-4.9 arası olan 10 hastada (%15.9), 5-5.9 arası olan 63 hastada (%47), 6 ve üstü olan 29 hastada (%64.4)

GHT saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta GHT gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 6 hastada (%9.5), 5-5.9 arası olan 55 hastada (%41), 6 ve üstü olan 30 hastada (%66.7) preeklampsi saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta preeklampsi gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 1 hastada (%1.6), 5-5.9 arası olan 30 hastada (%22.4), 6 ve üstü olan 25 hastada (%55.6) EDT saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta EDT gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 4 hastada (%6.3), 5-5.9 arası olan 17 hastada (%12.7), 6 ve üstü olan 11 hastada (%24.4) polihidroamnios saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta polihidroamnios gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 4 hastada (%6.3), 6 ve üstü olan 3 hastada (%6.7) SGA saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta SGA gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 6 hastada (%9.5), 5-5.9 arası olan 21 hastada (%15.7), 6 ve üstü olan 15 hastada (%33.3) LGA saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta LGA gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 8 hastada (%12.7), 5-5.9 arası olan 37 hastada (%27.6), 6 ve üstü olan 25 hastada (%55.6) fetal distres saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta fetal distres gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan 7 hastada (%11.1), 5-5.9 arası olan 29 hastada (%21.6), 6 ve üstü olan 23 hastada (%51.1) preterm doğum saptanmıştır. HbA1c 6 ve üzeri olan grupta preterm doğum gelişme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo XV).

Yenidoğan sorunlarına bakıldığı zaman HbA1c düzeyi 6 ve üzeri olan grupta 19 bebekte (%42.2) hipoglisemi, 12 bebekte (%26.7) solunum sıkıntısı gelişmiştir. HbA1c düzeyi 6 ve üzeri olan grupta yenidoğan hipoglisemisi ve solunum sıkıntısı gelişmesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo XV).

Tablo XV. GDM Hastalarında HbA1c' ye Göre Komplikasyon Oranları

HbA1c	4-4.9	5-5.9	6 ve Üzeri	p
	Arası	Arası		
	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	10 (15.9)	63 (47)	29 (64.4)	0.001***
Preeklampsi	6 (9.5)	55 (41)	30 (66.7)	0.001***
İntrahepatik Kolestaz	3 (4.8)	1 (0.7)	2 (4.4)	0.154
Plasenta Akreata	0 (0)	1 (0.7)	1 (2.2)	0.448
Plasenta Previa	1 (1.6)	1 (0.7)	0 (0)	0.660
EDT	1 (1.6)	30 (22.4)	25 (55.6)	0.001***
EMR	1 (1.6)	9 (6.7)	2 (4.4)	0.298
Oligohidroamnios	6 (9.5)	16 (11.9)	6 (13.3)	0.814
Polihidroamnios	4 (6.3)	17 (12.7)	11 (24.4)	0.023***
IUGR	6 (9.5)	20 (14.9)	8 (17.8)	0.434
SGA	4 (6.3)	0 (0)	3 (6.7)	0.011***
LGA	6 (9.5)	21 (15.7)	15 (33.3)	0.004***
Fetal Distres	8 (12.7)	37 (27.6)	25 (55.6)	0.001***
Preterm Doğum	7 (11.1)	29 (21.6)	23(51.1)	0.001***
Omuz Takılması	1 (1.6)	1 (0.7)	3 (6.7)	0.052
Brakial Pleksus Hasarı	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)	0.111
Bebekte Hipoglisemi	8 (12.7)	40 (29.9)	19 (42.2)	0.002***
Bebekte Kilo Kaybı	3 (4.8)	14 (10.4)	5 (11.1)	0.377

Bebekte Solunum Sıkıntısı	5 (7.9)	19 (14.2)	12 (26.7)	0.025***
RDS	2 (3.2)	6 (4.5)	4 (8.9)	0.374
Hiperbilirubinemi	2 (3.2)	2 (1.5)	4 (8.9)	0.056
Ex Fetüs	1 (1.6)	2 (1.5)	3 (6.8)	0.350

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, HbA1c: Glikozile HemoglobinA1c, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi, EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age, LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu

Kan şekeri regüle olmayan hastalar HbA1c değerlerine göre 4-5.9 arası, 6-7.9 arası, 8 ve üzeri olarak gruplandırıldığı zaman 4-5.9 arası olan grupta 3 hastada (%30), 6-7.9 arası grupta 15 hastada (%19.5), 8 ve üzeri olan 12 hastada (%15) IUGR saptanmıştır. IUGR gelişimi ile normal HbA1c aralığında olup kan şekeri regüle olmayan hastalar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XVI).

Yine 4-5.9 arası olan grupta 2 hastada (%20), 6-7.9 arası grupta 16 hastada (%20.8), 8 ve üzeri olan 24 hastada (%30) LGA saptanmıştır. LGA gelişimi ile yüksek HbA1c aralığında olup kan şekeri regüle olmayan hastalar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XVI).

Yenidoğan sorunlarına bakıldığı zaman HbA1c 8 ve üzeri olan grupta 9 yenidoğan da (%11.3) hiperbilirubinemi saptanmış olup, yüksek HbA1c ve kan şekeri regüle olmayan hastalar ile hiperbilirubinemi gelişimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo XVI)

Tablo XVI. Kan Şekeri Regüle Olmayan Hastalarda HbA1c'ye Göre Komplikasyon Oranları

HbA1c	4-5.9 Arası	6-7.9 Arası	8 ve Üzeri	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
GHT	6 (60)	48 (62.3)	52 (65)	0.157

Preeklampsi	4 (40)	49 (63.6)	56 (70)	0.075
İntrahepatik	1 (10)	0 (0)	4 (5)	0.579
Kolestaz				
Plasenta Akreata	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	-
Plasenta Previa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
EDT	1 (10)	18 (23.4)	45 (56.3)	0.665
EMR	0 (0)	5 (6.5)	6 (7.5)	0.832
Oligohidroamnios	1 (10)	10 (13)	8 (10)	0.191
Polihidroamnios	2 (20)	12 (15.6)	22 (27.5)	0.454
IUGR	3 (30)	15 (19.5)	12 (15)	0.011***
SGA	2 (20)	1 (1.3)	3 (3.8)	0.383
LGA	2 (20)	16 (20.8)	24 (30)	0.003***
Fetal Distres	0 (0)	31 (40.3)	43 (53.8)	0.622
Preterm Doğum	3 (30)	21 (27.3)	44 (55)	0.121
Omuz Takılması	0 (0)	1 (1.3)	6 (7.5)	0.579
Brakial Pleksus	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	0.763
Hasarı				
Bebekte Hipoglisemi	4 (40)	29 (37.7)	37 (46.3)	0.791
Bebekte Kilo Kaybı	1 (10)	9 (11.7)	12 (15)	0.116
Bebekte Solunum	0 (0)	17 (22.1)	23 (28.8)	0.256
Sıkıntısı				
RDS	0 (0)	6 (7.8)	11 (13.8)	0.063
Hiperbilirubinemi	0 (0)	2 (2.6)	9 (11.3)	0.025***

HbA1c: Glikozile HemoglobinA1c, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon, EDT: Erken Doğum Tehdidi,

EMR: Erken Membran Ruptürü, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, SGA: Small For Gestational Age,

LGA: Large For Gestational Age, RDS: Respiratuar Distres Sendromu



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ikinci ve/veya üçüncü trimesterde bakılan HbA1c değeri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki irdelenmiş olup bu sayede riskli olabilecek hastaları belirleyip komplikasyonları erken öngörüp yönetebilmek hedeflenmektedir. Abraham ve ark. HbA1c'nin diabetin durumunu göstermede iyi bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (225). Normal populasyonda DM'lu gebelerin ortalama %90'ı gebelik diabeti ve %10'u gebelik öncesi DM'dir (226). Bizim çalışmamız 321 DM tanılı gebe üzerinde yapılmış olup %77.3 oranında GDM ve %22.7 oranında pregestasyonel DM tanılı hastamız mevcuttur.

Çalışmamızda pregestasyonel DM'li hastalarda preeklampsi görülme oranı %52.1 bulunmuş olup Tip 1 DM hastalarında bu oran %61.1, Tip 2 DM grubunda ise %43.2'dir. Murphy HR ve ark yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda preeklampsi görülme oranı %7.8, Tip 2 DM'de ise preeklampsi oranı %5.2 olarak saptanmıştır (227). Rosemari ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise Tip 1 DM'de preeklampsi oranı %13.1 olarak tespit edilmiştir (228). Yapılan çeşitli çalışmalarda ise pregestasyonel DM tanılı gebelerde normal popülasyona göre daha yüksek preeklampsi görülme oranları saptanmıştır (12,229). Kristin M. ve ark. Tip 2 DM tanılı gebelerde preeklampsi oranı %14.6 olarak saptamışlardır (230). Zhu ve ark. 482 Diabetli gebe üzerinde Tokyo'da yaptığı bir çalışmada preeklampsi oranını %25.8 olarak bulmuşlardır (231). Çalışmamızda pregestasyonel DM tanılı gebelerde preeklampsi daha sık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda preeklampsi gelişme oranlarının yüksek çıkma sebebi olarak hastanemizin 3. basamak üniversite hastanesi olmamız nedeniyle preeklampsi tanılı hastaların hastanemize tedavi ve takip açısından yönlendirilmeleri ve hastalarımızın kan şekeri regülasyonlarının düzensiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda GDM'li hastalarda preeklampsi oranı %37.5 saptanmıştır. Bodmer-Roy'un GDM'li hastalar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada ise, preeklampsi oranı %6.5 olarak saptanmıştır. Bodmer-Roy'un yaptığı çalışmada kontrol grubunda ise preeklampsi oranı %2.7 olarak tespit edilmiştir (232). Yogev ve ark. 1813 GDM'li gebe ile yaptıkları çalışmada preeklampsi oranını %9.6 olarak bildirmişlerdir (127). Yapılmış olan farklı çalışmalarda ise GDM ve BGT olan gebelerde GHT ve preeklampsi gelişimi normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır (233-235). Vivet-Lefébure ve ark.'nın 1172 GDM tanılı gebe üzerinde yaptıkları geniş bir çalışmada ise preeklampsi oranı %2.2 olarak saptanmışlardır (236). HAPO çalışmasında ise GDM tanılı gebelerde preeklampsi gelişme oranı %4.8 olarak bulunmuştur (2). GDM tanılı gebelerde preeklampsi ve GHT görülme

oranının literatüre göre yüksek bulunmasının nedeni hastanemizin 3. basamak üniversite hastanesi olması nedeniyle preeklampsi tanılı hastaların hastanemize tedavi ve takip açısından yönlendirilmeleri ve hastalarımızın kan şekeri regülasyonlarının düzensiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda VKİ 40 ve üzerinde olan grupta %73.5 oranında GHT ve %79.6 oranında preeklampsi geliştiği saptanmıştır. Gebeliği boyunca 13 ve üzerinde kilo alımı olan gebelerde GHT saptanma oranı %63.3 iken preeklampsi saptanma oranı ise %63.3 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda morbid obez (VKİ>40) gebelerde obez gebelere kıyasla preeklampsi gelişme riskinin diğer komplikasyonların gelişme olasılığından beş kat fazla olduğu belirtilmiştir (237). Baeten ve ark. 2001 yılında yaptığı bir çalışmada obez gebelerde preeklampsi gelişme oranını %13.5 olarak tespit etmişlerdir ve normal kilolu gebelere kıyasla obez gebelerde 3.3 kat daha fazla preeklampsi gelişme riski saptanmışlardır (Odds Ratio 95% CI) (238). Rode ve ark. ise obez gebelerde 1.8 kat daha fazla hipertansiyon gelişme oranı ve 2.7 kat daha fazla preeklampsi gelişme oranı tespit etmişlerdir (239). Weiss JL ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada obez gebelerde hipertansiyon gelişme riskini 1.7 kat ve preeklampsi gelişme riski 1.6 kat normal popülasyona göre fazla olarak bulmuşlardır (240). Yine Sebire ve ark 2001 yılında büyük bir popülasyonda yaptığı çalışmada obez gebelerde 2.63 kat daha fazla hipertansiyon ve 2.14 kat daha fazla preeklampsi geliştiğini saptamışlardır (241). Bizim çalışmamızda hem obeziteye bağlı hem de DM getirdiği risklere bağlı olarak obez ve 13 kg üzerinde kilo alımı olan hastalarda preeklampsi ve GHT gelişimi literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur.

Hastalar uygulanan tedaviye göre değerlendirildiği zaman çalışmamızda insülin kullanımı olan grupta %53.3 oranında GHT ve %45.9 oranında preeklampsi saptanmıştır. Kan şekeri regülasyonuna göre bakıldığı zaman kan şekeri takipleri regüle olmayan hastalarda %63.7 oranında GHT saptanmıştır. Çalışmamızda HbA1c 6-7.9 arası olan grupta %63.8 oranında, 8 ve üzerinde olan grupta ise %63.6 oranında GHT saptanmıştır. HbA1c 6-7.9 arası olan grupta %63.8 oranında, 8 ve üzeri olan grupta ise %77.3 oranında preeklampsi saptanmıştır. Çalışmamızda GDM hastalarında HbA1c düzeyi ile komplikasyon oranlarına bakıldığı zaman HbA1c değeri 5-5.9 arası olan hasta grubunda %47 oranında, 6 ve üstü olan hasta grubunda %64.4 oranında GHT saptanmıştır. GDM hastalarında HbA1c değeri 5-5.9 arası olan hasta grubunda %41 oranında, 6 ve üstü olan hasta grubunda %66.7 oranında preeklampsi saptanmıştır. Sibai, İngiltere de gebelik öncesi DM'li olgularda %9-66 oranları

arasında değişen preeklampsi oranları saptandığı ve bunu etkileyen çeşitli risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Kötü glisemi kontrolünün yüksek preeklampsi oranlarına neden olan risk faktörlerden biri olduğunu bildirmişlerdir (242). Hiilesmaa ve arkadaşlarının 1988-1997 yılları arasında Tip 1 DM'li 683 gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada artmış üçüncü trimester HbA1c değerlerinin, artmış preeklampsi riski ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Yapılmış olan üç farklı çalışmada ise yüksek HbA1c seviyeleri ile GHT ve preeklampsi gelişmesi arasında yüksek ilişki saptanmıştır (243-245). Holmes ve ark. 749 Tip 1 DM'li gebe üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada hastaların %17'sinde preeklampsi, %11'inde GHT saptamışlardır. Preeklampsi ve GHT saptanan gebelerin HbA1c değerleri gebelik öncesi ve sırasında anlamlı derece yüksek bulunmuştur. HbA1c değeri 8 ve üzerinde olan gebelerde 3.68 kat artmış preeklampsi riski saptanmıştır (217). Yapılan farklı çalışmalarda ise yüksek HbA1c değerleri olan gebelerde 2-12 kat arası preeklampsi görülme oranları saptanmıştır (204,246,247). Lapolla ve ark. 1999-2003 yılları arasında İtalya'da 33 merkezde yaptıkları bir çalışmada HbA1c %8 ve üzeri olan grupta GHT ve preeklampsi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (248). Çalışmamızda yüksek HbA1c seviyeleri ile GHT ve preeklampsi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Mevcut literatür bilgileri çalışmamızı desteklemektedir.

Polihidroamnios gelişimi açısından bakıldığı zaman Tip 1 DM hasta grubunda %30.6 oranında, Tip 2 DM grubunda %8.1 oranında polihidroamnios saptanmıştır. VKİ 40 ve üzeri olan grupta %20.4 oranında polihidroamnios saptanmıştır. 13 ve üzeri kilo alımı olan grupta %26.5 oranında polihidroamnios saptanmıştır. Kan şekeri regüle olan grupta %6.5 oranında, regüle olmayan grupta %21.4 oranında polihidroamnios saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan grupta %24.6 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %27.3 oranında polihidroamnios saptanmıştır. GDM hastalarında HbA1c düzeyi 4-4.9 arası olan grupta %6.3, 5-5.9 arası olan grupta %12.7 oranında, 6 ve üstü olan grupta ise %24.4 oranında polihidroamnios saptanmıştır. İdris N. ve ark. 1996-2006 yılları arasında pregestasyonel DM tanılı gebeler üzerinde polihidroamnios ile ilgili yaptığı bir çalışmada polihidroamnios insidansı %18.8 olarak bulmuşlardır. Polihidroamnios tanılı hastaların HbA1c değerleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda saptanmıştır (249). Ayrıca çalışmamızda kan şeker takipleri regüle olmayan grupta %11.3 oranında oligohidroamnios saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan grupta %5.8, 8 ve üzeri olan grupta ise %27.3 oranında oligohidroamnios saptanmıştır. GDM hastalarında

insülin kullanımı olan grupta %6.6 oranında, diyet/egzersiz tedavisi alan grupta %15.9 oranında oligohidroamnios saptanmıştır. Üç farklı çalışmada amniotik sıvı miktarının HbA1c seviyeleri ve amniotik sıvı glukoz konsantrasyonları ile paralel seyrettiği saptanmıştır (181,250,251). Kristin ve ark.'nın çalışmasında Tip 2 DM'si olan gebelerde polihidroamnios gelişme oranı %9.4 olarak tespit edilmiş olup normal popülasyona göre anlamlı yüksek bulunmuştur (230). Goldman ve ark yaptıkları bir çalışmada ise GDM tanılı gebelerde polihidroamnios gelişiminin daha sık gerçekleşmediğini bildirmişlerdir (252). Reece ve ark.'nın gebelik öncesi DM'li, kan şekeri düzensiz olan 103 ve kan şekeri düzenli olan 185 olguyu karşılaştırdığı çalışmalarında, kan şekeri düzensiz olanların polihidroamnios gelişimi oranlarında, kan şekeri regüle olan gruba kıyasla bir artma olmadığı görülmüştür. Yalnız diabetik gebelerde normal sağlıklı popülasyona göre polihidroamnios daha sık saptanmıştır (253). Deniz ve ark. 220 gebe üzerinde prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada AFI ile HbA1c arasında ilişkili olduğunu göstermişlerdir (254). Bizim çalışmamızda polihidroamnios gelişimi ile yüksek HbA1c arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup mevcut literatür bilgileri ile uyumludur. Ayrıca kan şekerleri regüle olmayan ve yüksek HbA1c düzeyleri olan hastalarda oligohidroamnios saptanmıştır. GDM grubunda diyet/egzersiz tedavisi alan hastalarda oligohidroamnios saptanmış olup bu durumun EMR gelişen hastalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tip 1 DM grubunda %44.4 oranında, Tip 2 DM grubunda %21.6 oranında EDT saptanmıştır. İnsülin tedavisi alan grupta ise %29.5 oranında EDT saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arası olan grupta %47.8 oranında, 8 ve üzeri olan grupta ise %68.2 oranında EDT saptanmıştır. GDM hastalarında ise HbA1c düzeyi 6 ve üstü olan grupta %55.6 oranında EDT saptanmıştır. Sibai BM ve ark.'nın çalışmasında pregestasyonel diabette erken doğum oranı %38 olarak bildirilmektedir (255). Kristin ve ark.'nın çalışmasında Tip 2 diabeti olan gebelerde erken doğum oranı %23.9 olarak tespit edilmiştir (230). İki farklı çalışmada ise BGT ve DM tanılı gebelerde daha yüksek EDT oranları saptanmıştır (12,252,256). Farklı bir çalışmada ise GDM'li gebelerde erken doğumun daha sık gerçekleşmediğini belirtilmiştir (252). Bizim çalışmamızda Tip 1 DM hastalarında EDT oranları yüksek bulunmuş olup literatür bilgileri ile uyumaktadır. Ayrıca insülin tedavisi alan ve HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda da EDT anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda EMR ile diabet arasında ilişki saptanmamıştır. Sun B. ve ark. 622 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada GDM ve BGT olan gebelerde EMR gelişme

oranını normal popülasyona göre daha yüksek olarak saptamışlardır (233).

Çalışmamızda GDM grubunda %24.6 oranında, pregestasyonel DM grubunda %39.7 oranında preterm doğum saptanmıştır. VKİ 30-39.9 arasında olan grupta %32.3, 40 ve üzerinde olan grupta %38.8 preterm doğum saptanmıştır. 7-12.9 kg arası kilo alımı olan gebelerin %27'sinde, 13 ve üzeri kilo alımı olan gebelerin ise %44.9'unda preterm doğum saptanmıştır. HbA1c'ye göre bakıldığı zaman 6-7.9 arasında olan grupta %47.8 oranında, 8 ve üzerinde olan grupta %68.2 oranında preterm eylem gerçekleştiği görülmüştür. GDM hastalarında HbA1c'ye göre bakıldığı zaman 5-5.9 arasında olan grupta %21.6 oranında, 6 ve üzeri olan grupta %51.1 oranında preterm eylem saptanmıştır. Murphy HR ve ark yaptıkları bir çalışmada Tip 1 DM tanılı gebelerde preterm doğum oranını %37.1, Tip 2 DM tanılı gebelerde ise preterm doğum oranını %17.5 olarak bildirmişlerdir (227). Pregestasyonel DM tanılı gebelerde ve yüksek HbA1c düzeyi olan gebelerde yapılan farklı çalışmalarda preterm eylem oranları yüksek bulunmuştur (229,248,257). Reece ve ark.'nın gebelik öncesi DM'li, kan şekeri düzensiz olan 103 ve kan şekeri düzenli olan 185 olguyu karşılaştırdığı çalışmalarında, kan şekeri düzensiz olanların preterm doğum oranlarında, kan şekeri regüle olan gruba kıyasla bir artma olmadığı görülmüştür. Yalnız diabetik gebelerde normal sağlıklı popülasyona göre preterm eylem daha sık saptanmıştır (253). Farklı çalışmalarda ise preterm doğum oranları %14 ve %16.6 olarak bulunmuş olup iyi tedavi edilmiş GDM tanılı gebelerde preterm doğum riskinin artmadığı belirtilmiştir (231,258,259). Obez gebelerde yapılmış olan çalışmalarda preterm eylem oranları normal kilolu gebelere kıyasla daha fazla saptanmıştır (238,240,241) Ho Yi-Ran ve ark. 1989 Tayvan'lı gebe üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada HbA1c seviyesi 7 ve üzeri olan grupta preterm doğum riskinde artış tespit etmişlerdir (243). 1959 gebe üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise HbA1c düzeyi ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (260). Hollanda'da yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada ise yüksek HbA1c değeri olan gebelerde erken doğum gelişme riskinin normal popülasyona kıyasla 4 kat fazla olduğu belirtilmiştir (204). Çalışmamızda pregestasyonel DM hastalarında daha yüksek preterm doğum oranı saptanmış olup literatür bilgileri ile uyumaktadır. Ayrıca morbid obez ve aşırı kilo alımı olan gebelerde de preterm doğum oranları yüksek bulunmuştur. Yüksek HbA1c seviyeleri ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki saptanmış olup literatür bilgileri ile uyumludur.

SGA gelişimine bakıldığı zaman kan şekeri regüle olmayan grupta %3.6 oranında SGA saptanmıştır. GDM tanılı gebelerde HbA1c düzeyi 6 ve üstü olan grupta %6.7 oranında

SGA saptanmıştır. IUGR için bakıldığı zaman kan şekeri regüle olmayan hastalarda HbA1c düzeyi 4-5.9 arası olan grupta %30 oranında IUGR saptanmıştır. Roland ve ark. 1999-2004 yılları arasında İngiltere’de yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM tanılı gebelerde %3.6 oranında, Tip 2 DM tanılı gebelerde %9.6 oranında IUGR saptamışlardır (261). Pedersen ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise HbA1c 8.9 ve üzeri olan 10 annenin normalden daha küçük fetüsleri olduğunu bildirmiştir (262). Murphy HR ve ark yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM’li gebelerde SGA oranını %4.9, Tip 2 DM tanılı gebelerde ise SGA oranını %11.4 olarak saptamışlardır (227). Çalışmamızda yüksek HbA1c düzeyi olan ve kan şekeri regüle olmayan gebelerde SGA anlamlı bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Kan şekeri regüle olamayan grupta normal HbA1c düzeyi olanlarda ise IUGR yüksek çıkmış olup bu durumun 3 kronik hipertansif gebeye ve DM’nin mikrovasküler komplikasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda VKİ 40 ve üzeri olan grupta %18.4 oranında LGA saptanırken, VKİ 30-39.9 arası olan grupta %23.6 oranında LGA saptanmıştır. 13 ve üzeri kilo alımı olan grupta %26.5 oranında LGA saptanmıştır. İnsülin tedavisi alan grupta %23 oranında LGA saptanmıştır. Kan şekeri regüle olmayan grupta ise %25 oranında LGA saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan grupta %26.1 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %36.4 oranında LGA saptanmıştır. GDM tanılı gebelerde HbA1c düzeyi 5-5.9 arası olan grupta %15.7 oranında, 6 ve üstü olan grupta %33.3 LGA saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan hastalarda HbA1c değerine göre bakıldığında 6-7.9 arası olan grupta %20.8, 8 ve üzeri olan grupta %30 oranında LGA saptanmıştır. Murphy HR ve ark yaptıkları bir çalışmada Tip 1 DM’li gebelerde LGA oranını %52.9, Tip 2 DM tanılı gebelerde ise LGA oranını %37.6 olarak saptamışlardır (227). Taylor R. ve ark. 1994-1999 yılları arasında 107 Tip 1 DM tanılı gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada makrozomi ile HbA1c arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (263). İki farklı çalışmada ise yüksek HbA1c seviyelerinin makrozomi gelişimine yol açabileceği belirtilmiş olup, bir çalışmada ise HbA1c değerinin ilk trimesterde 5’in altında ve üçüncü trimesterde ise 6’nın altında olması gerektiğini vurgulamıştır (264,265) Yapılmış olan üç farklı çalışmada ise BGT ve DM tanılı gebelerde makrozomi gelişme oranı normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (12,233,266). Lucas MJ. ve ark GDMA1 tanılı gebeler üzerinde yaptığı bir çalışmada maternal obezitenin LGA gelişiminde GDM’den bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (267). Farklı çalışmalarda ise DM tanılı gebelerde LGA ve makrozomi oranlarının normal popülasyona göre yüksek olduğu

belirtilmiştir (229,230,268). HbA1c yüksekliği ile makrozomi gelişimi arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (243,269,270). Deniz ve ark. 220 gebe üzerinde prospektif olarak yaptığı bir çalışmada yenidoğan ağırlığının HbA1c ve VKİ ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (254). Farklı bir çalışmada ise HbA1c ile doğum ağırlığı arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (271). Çalışmamızda morbid obez ve aşırı kilo alımı olan grupta LGA saptanmış olup literatür bilgileri ile uyumludur. Yine HbA1c düzeyi yüksek olan, insülin tedavisi alan ve kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta LGA saptanmış olup bulgularımız literatür bilgileri ile uyumaktadır.

Çalışmamızda HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında grupta %50.7 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %63.6 oranında fetal distres saptanmış olup, GDM tanılı gebelerde ise HbA1c düzeyi 5-5.9 arası olan grupta %27.6 oranında, 6 ve üstü olan grupta %55.6 oranında fetal distres saptanmıştır. İtalya'da 33 merkezde yapılan bir çalışmada fetal distres saptanma oranını Tip 1 DM tanılı gebelerde %13.4, Tip 2 DM tanılı gebelerde %4.2 olarak bulunmuştur (248). M.Küçük ve ark. yaptıkları bir çalışmada diabetik gebe grubunda perinatal asfiksi saptanan olgularda antenatal tespit edilen HbA1c seviyeleri, doğumda tespit edilen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (270). Çalışmamızda yüksek HbA1c düzeyi olan gebelerde fetal distres saptanma oranı yüksek olup literatür bilgileri ile uyumludur.

Yenidoğan sorunlarına bakıldığı zaman GDM grubunda %2 oranında, pregestasyonel DM grubunda %6.8 oranında omuz takılması saptanmıştır. GDM grubunda %27.4 oranında, pregestasyonel DM grubunda %39.7 oranında yenidoğan hipoglisemi saptanmıştır. Tip 1 DM grubunda %55.6 oranında, Tip 2 DM grubunda %24.3 oranında yenidoğan hipoglisemisi saptanmıştır. 13 ve üzeri kilo alımı olan grupta %38.8 oranında yenidoğan hipoglisemisi saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan hasta grubunda %43.5 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %45.5 oranında yenidoğan hipoglisemisi saptanmıştır. GDM tanılı gebelerde ise HbA1c düzeyi 6 ve üzeri olan grupta %42.2 oranında yenidoğan hipoglisemisi saptanmıştır. Ayrıca Tip 1 DM grubunda %25 oranında, Tip 2 DM grubunda %5.4 oranında kilo kaybı saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta %13.7 oranında kilo kaybı saptanmıştır. HbA1c düzeyine göre bakıldığı zaman 6-7.9 arasında olan hasta grubunda %15.9 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %22.7 oranında kilo kaybı saptanmıştır. Hiperbilirubinemi açısından bakıldığında Tip 1 DM grubunda %13.9 oranında hiperbilirubinemi saptanırken, Tip 2 DM grubunda hiperbilirubinemi saptanmamıştır. 10 yıl

ve üzeri pregestasyonel DM tanılı gebe grubunda %25 oranında hiperbilirubinemi saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta %7.1 oranında hiperbilirubinemi saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan hasta grubunda %8.7 oranında, 8 ve üzeri olan grupta %13.6 oranında hiperbilirubinemi saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta HbA1c düzeyi 8 ve üzerinde olan gebelerde %11.3 oranında hiperbilirubinemi saptanmıştır. Pregestasyonel DM hastalarında 10 yıl ve üzeri DM olan grupta %50 oranında solunum sıkıntısı saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta %24.4 oranında solunum sıkıntısı saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan hasta grubunda %27.5 oranında, 8 ve üzeri olan grupta ise %22.7 oranında solunum sıkıntısı saptanmıştır. GDM tanılı gebelerde HbA1c düzeyi 6 ve üzeri olan grupta %26.7 oranında solunum sıkıntısı gelişmiştir. RDS için bakıldığı zaman kan şekeri takipleri regüle olmayan grupta %10.7 oranında RDS saptanmıştır. HbA1c düzeyi 6-7.9 arasında olan hasta grubunda %14.5 oranında, 8 ve üzeri olan grupta ise %4.5 oranında RDS saptanmıştır. Ayrıca IUÖF ile yüksek HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Madazlı ve ark.'nın GDM'li gebelerde yaptıkları çalışma sonucunda makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, yenidoğanın geçici taşipnesi GDM'li grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (272). Türkiye'de 10 yıllık geriye dönük yapılan GDM'li gebeler ile ilgili bir çalışmada en sık rastlanan neonatal komplikasyon olarak hiperbilirubinemi saptanmış ve %35.7 olarak bildirilmiştir (273). İsrail'de 878 GDM'li kadınla yapılan çalışmada yenidoğan hipoglisemisi %7.8, hiperbilirubinemi %16.7, hipokalsemi %5.5 olguda bulunmuştur (274). Demirören ve ark. Selçuk Üniversitesinde yaptıkları bir çalışmada diabetik anne bebeklerinde RDS oranı %10.9 olarak saptamışlardır (275). Reece ve ark yaptıkları bir çalışmada ileri derecede kötü kan şekeri kontrolü olan gebelik öncesi DM'li olgularda IUÖF oranlarında hipoksi ve asidemiden dolayı artış olduğunu bildirmişlerdir (276). Ayrıca kan şekeri regülasyonu düzensiz olan ve ortalama kan şekeri değeri daha yüksek olan gebelerde RDS gelişimi daha yüksek saptanmıştır (277,278). Yine başka bir çalışmada ise kan şekeri düzensiz olan pregestasyonel DM'li olgularda RDS oranının %31'e kadar çıktığı gösterilmiştir (276). Taylor R. ve ark. 1994-1999 yılları arasında 107 Tip 1 DM tanılı gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada neonatal hipoglisemi gelişiminin HbA1c değeri ile ilgili değil doğum esnasındaki maternal hiperglisemi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (263). DM tanılı gebelerde ve BGT olan gebelerde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, RDS, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, polisitemi ve yaş akciğer gelişimi çeşitli çalışmalarda normal popülasyona göre daha sık

saptanmıştır (230,234,266,279). HbA1c düzeyi ile hiperbilirübinemi ve neonatal asfiksi gelişimi arasında ve ayrıca HbA1c düzeyi 7 ve üzerinde artmış yenidoğan yoğun bakım gereksinimi gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (243,260). Sandoval ve ark. 1992-1993 yılları arasında 186 diabetik gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada bebeklerde hiperbilirübinemi oranını %11, hipoglisemi oranını %8 ve hipokalsemi oranını %4 olarak saptamışlardır (258). Çalışmamızda saptadığımız yenidoğan sorunları literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda pregestasyonel DM tanılı gebelerde preeklampsi, fetal distres, preterm doğum, omuz takılması ve yeni doğan hipoglisemisi daha sık saptanmıştır. Tip 1 DM tanısı mevcut olanlarda EDT, polihidroamnios, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan kilo kaybı ve hiperbilirubinemi daha sık saptanmıştır. Obez ve morbid obez gebelerde ise GHT, preeklampsi, polihidroamnios, LGA ve preterm doğum normal kilolu gebelere göre daha sık saptanmıştır. 13 kg ve üzeri kilo alımı olan gebelerde GHT, preeklampsi, polihidroamnios, LGA, preterm doğum ve yenidoğan hipoglisemisi daha sık saptanmıştır. 10 yıl ve üzeri DM tanılı gebelerde ise yenidoğan solunum sıkıntısı ve hiperbilirubinemi daha sık rastlanmıştır. GDM hastalarında tedavi şekillerine göre bakıldığı zaman insülin tedavisi alan gebelerde GHT, preeklampsi, EDT, oligohidroamnios ve LGA daha sık saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olmayan gebelerde GHT, oligohidroamnios, polihidroamnios, SGA, LGA, yenidoğanda kilo kaybı, solunum sıkıntısı, RDS ve hiperbilirubinemi daha sık saptanmıştır. Yüksek HbA1c değerine sahip gebelerde GHT, preeklampsi, EDT, oligohidroamnios, polihidroamnios, LGA, fetal distres, preterm doğum, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan kilo kaybı, solunum sıkıntısı, RDS, hiperbilirubinemi ve İÜÖF daha sık saptanmıştır. GDM tanılı yüksek HbA1c değerine sahip olan gebelerde GHT, preeklampsi, polihidroamnios, EDT, SGA, LGA, fetal distres, preterm doğum, yenidoğan hipoglisemisi ve yenidoğan solunum sıkıntısı daha sık saptanmıştır. Kan şekeri takipleri regüle olamayan hastalarda HbA1c değeri normal olan 3 hastada IUGR saptanmış olup bu durumun gebelerin kronik hipertansif olmasına ve diabetin mikrovasküler komplikasyonlarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca kan şekeri takipleri düzensiz olan ve yüksek HbA1c değerine sahip gebelerde LGA ve hiperbilirubinemi daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular göz önüne alındığı zaman pregestasyonel DM tanılı gebelerde GDM tanılı gebelerden farklı olarak omuz takılması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca obez ve morbid obez gebe grubunda mevcut komplikasyonlar daha sık saptanmıştır. 13 kg ve üzerinde kilo alımı olan gebelerde yine mevcut komplikasyonlar yüksek olarak saptanmıştır. Yüksek HbA1c düzeyine sahip gebelerde yine mevcut komplikasyonlar daha sık saptanmıştır. Mevcut komplikasyonlarda artış yüksek HbA1c değeri olan, kan şekeri regülasyonu düzensiz, insülin kullanan GDM tanılı, obez ve aşırı kilo alımı gebelerde daha sık saptanmıştır.

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz verilere bakacak olursak pregestasyonel DM tanılı hastaların gebelik öncesi ideal kiloda olması, normal HbA1c değerinin olması ve gebelik

boyunca ideal kilo alımının olmasının mevcut komplikasyonlarda azalma sağlayacağı düşünülmektedir.

Yine gebelikte GDM tanısının önemi bu çalışma ile bir kez daha vurgulanmıştır. GDM tanılı gebelerin kan şekeri regülasyonunun iyi olması, normal HbA1c değerinin olması, ideal kilo alımının olması ve yine ideal kilo ile gebeliğin planlanmasının mevcut komplikasyonlarda azalma sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda DM ve GDM tanılı gebelerde yüksek HbA1c düzeyi, gebelik öncesi kilo, gebelikte kilo alımı, kan şekeri regülasyonunun düzensiz olması ve çeşitli parametrelerin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini saptamayı hedefledik çalışmamızdan elde edilen sonuçlar genel olarak literatür bilgileri ile uyumludur. Gebeler diabet açısından erken haftalarda taranıp takip ve tedavilerine erken başlanmalıdır.

İdeal olanı antenatal takip sürecinin endokrinolog, diyetisyen, nefrolog, oftalmolog, kardiyolog ve kadın doğum uzmanından oluşan bir ekiple multidisipliner yaklaşım şeklinde sürdürülmelidir. Çalışmamızın tek merkezli olması, küçük bir popülasyonda yapılmış olması, retrospektif bir çalışma olması sebebiyle prospektif ve daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha verimli bulgulara ulaşmak için daha büyük hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Pregestasyonel diabetes mellitus ve gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda glikolize hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyi ve çeşitli parametreler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki

ÖZET

Amaç: Pregestasyonel diabetes mellitus (DM) tanılı gebeler ile gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanılı gebelerde ikinci ve/veya üçüncü trimesterde bakılan glikolize hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyleri ile çeşitli parametrelerin gebelikte meydana gelebilecek olan komplikasyonlar ile ilişkisi olup olmadığını saptamak.

Yöntem: Bu araştırma retrospektif vaka-kontrol çalışması niteliğindedir. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2013 ve 1 Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu araştırma hastanemizde pregestasyonel DM ve GDM tanısı almış olan ve takiplerine gelen 357 gebe üzerinde kurgulanmıştır. Fakat takiplerine gelip hastanemizde doğum yapmamış olduğu için kayıtlarına ulaşılamayan 36 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma evrenini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde takip olan ve doğum yapmış 321 hasta oluşturmaktadır. Çalışmamızın istatistik analizi için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda pregestasyonel DM tanılı gebelerde %52.1 preeklampsi, %42.5 fetal distres, %39.7 preterm doğum, %6.8 omuz takılması ve %39.7 yeni doğan hipoglisemisi daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Tip 1 DM ve Tip 2 DM tanılı gebelerde ise Tip 1 DM tanısı mevcut olanlarda %44.4 erken doğum tehdidi (EDT), %30.6 polihidroamnios, %55.6 yenidoğan hipoglisemisi, %25 yenidoğan kilo kaybı ve %13.9 hiperbilirübinemi daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Obez ve morbid obez gebelerde ise sırası ile %46.5 ve %73.5 gestasyonel hipertansiyon (GHT), %44.1 ve %79.6 preeklampsi, %18.9 ve %20.4 polihidroamnios, %23.6 ve %18.4 large for gestational age (LGA), %32.3 ve %38.8 preterm doğum saptanmış olup normal kilolu gebelere göre daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). 13 kg ve üzeri kilo alımı olan gebelerde %63.3 GHT, %63.3 preeklampsi, %26.5 polihidroamnios, %26.5 LGA, %44.9 preterm doğum ve %38.8 yenidoğan hipoglisemisi daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). 10 yıl ve

üzeri DM tanılı gebelerde ise %50 yenidoğan solunum sıkıntısı ve %25 hiperbilirubinemi daha sık rastlanmıştır ($p<0.05$). GDM hastalarında tedavi şekillerine göre bakıldığı zaman insülin tedavisi alan gebelerde %53.3 GHT, %45.9 preeklampsi, %29.5 EDT, %6.6 oligohidroamnios ve %23 LGA daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Kan şekeri takipleri regüle olmayan gebelerde %63.7 GHT, %11.3 oligohidroamnios, %21.4 polihidroamnios, %3.6 small for gestational age (SGA), %25 LGA, %13.7 yenidoğan kilo kaybı, %24.4 solunum sıkıntısı, %10.7 respiratuar distres sendromu (RDS) ve %7.1 hiperbilirubinemi daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Yüksek HbA1c değerine sahip gebelerde özellikle %8 ve üzerinde %63.6 GHT, %77.3 preeklampsi, %68.2 EDT, %27.3 oligohidroamnios, %27.3 polihidroamnios, %36.4 LGA, %63.6 fetal distres, %68.2 preterm doğum, %45.5 yenidoğan hipoglisemisi, %22.7 yenidoğan kilo kaybı, %22.7 solunum sıkıntısı, %4.5 RDS, %13.6 hiperbilirubinemi ve %31.8 inutero ölü fetüs (İÜÖF) daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). GDM tanılı gebelerde yüksek HbA1c değerine sahip olanlarda %64.4 GHT, %66.7 preeklampsi, %55.6 EDT, %24.4 polihidroamnios, %6.7 SGA, %33.3 LGA, %55.6 fetal distres, %51.1 preterm doğum, %42.2 yenidoğan hipoglisemisi ve %26.7 yenidoğan solunum sıkıntısı daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Kan şekeri takipleri regüle olamayan fakat HbA1c değeri normal olan 3 hastada intrauterin growth retardation (IUGR) saptanmıştır. Bu durumun gebelerin kronik hipertansif olmasına ve diabetin mikrovasküler komplikasyonlarına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca kan şekeri takipleri düzensiz olan ve yüksek HbA1c değerine sahip gebelerde %30 LGA ve %11.3 hiperbilirubinemi daha sık saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda pregestasyonel DM tanılı, yüksek HbA1c değeri olan, obez, morbid obez, aşırı kilo alımı olan, kan şekeri regülasyonu bozuk olan ve GDM için insülin kullanımı olan gebelerde mevcut komplikasyon oranlarında artma olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glikolize hemoglobin A1c (HbA1c), gebelikte diabet, gebelik komplikasyonu, GDM

İletişim Adresi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN/TÜRKİYE

Tel: 05464269788

E-posta: isakaplan@yahoo.com

Relationship the between glycated hemoglobin A1C (HbA1c) levels and various parameters and pregnancy complications in patients with pregestational and gestational diabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: To determine whether there is a relationship between the levels of second and/or third trimester glycated hemoglobin A1C (HbA1c) and of various parameters and the complications that may occur in pregnancy for in patients with pregestational diabetes mellitus (DM) or gestational diabetes mellitus (GDM).

Method: This research was a retrospective, case-controlled study. It was conducted at the Aydin Adnan Menderes University Hospital between January 1st, 2013 and December 1st, 2017. This study was established on 357 pregnant women who had received a diagnosis of either pregestational or GDM and who were coming in for follow-up visits to our hospital. Thirty six patients, whose records could not be accessed because they came in for follow-ups but did not give birth at our hospital, were not included in the study. The population of the research comprised of 321 patients were followed-up and gave birth at the Adnan Menderes University Hospital. The SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver. 24) statistical package program was used for statistical analyses.

Results: In our study, preeclampsia (52.1%), fetal distress (42.5%), preterm birth (39.7%), shoulder dystocia (6.8%) and neonatal hypoglycemia (39.7%) were more frequently detected in pregnant women diagnosed with pregestational DM ($p<0.05$). In pregnant women diagnosed with Type 1 and Type 2 DM, threat of premature birth (44.4%), polyhydramnios (30.6%), neonatal hypoglycemia (55.6%), neonatal weight loss (25%), and hyperbilirubinemia (13.9%) were more frequently detected in those diagnosed with Type 1 DM ($p<0.05$). Gestational hypertension (GHT), preeclampsia, polyhydramnios, large for gestational age (LGA), preterm birth were more detected in obese and morbidly obese pregnant women, than in pregnant women of normal weight (46.5% and 73.5%, 44.1% and 79.6%, 18.9% and 20.4%, 23.6% and 18.4%, 32.3% and 38.8%, respectively; $p<0.05$). In

patients with 13 kg and greater weight gain, GHT (63.3%), preeclampsia (63.3%), polyhydramnios (26.5%), LGA (26.5%), preterm birth (44.9%), and neonatal hypoglycemia (38.8%) were more frequently detected ($p<0.05$). In patients with DM diagnoses for 10 years or more, neonatal respiratory distress syndrome (50%) and hyperbilirubinemia (25%) were more frequently encountered ($p<0.05$). In pregnant women receiving insulin treatment, GHT (53.3%), preeclampsia (45.9%), threat of premature birth (29.5%), oligohydramnios (6.6%), and LGA (23%) were more frequently detected compared with forms of treatment in patients with GDM ($p<0.05$). In pregnant women with unregulated blood glucose tracking, GHT (63.7%), oligohydramnios (11.3%), polyhydramnios (21.4%), small for gestational age (SGA) (3.6%), LGA (25%), neonatal weightloss (13.7%), neonatal respiratory distress (24.4%), respiratory distress syndrome (RDS) (10.7%), and hyperbilirubinemia (7.1%) were more frequently detected ($p<0.05$). In pregnant women with high HbA1c values, particularly with levels of 8% and above, GHT (63.6%), preeclampsia (77.3%), threat of premature birth (68.2%), oligohydramnios (27.3%), polyhydramnios (27.3%), LGA (36.4%), fetal distress (63.6%), preterm birth (68.2%), neonatal hypoglycemia (45.5%), neonatal weight loss (22.7%), neonatal respiratory distress (22.7%), RDS (4.5%), neonatal hyperbilirubinemia (13.6%) and intrauterine fetal death (31.8%) are more frequently detected ($p<0.05$). In those with a high HbA1c value in pregnant women diagnosed with GDM, GHT (64.4%), preeclampsia (66.7%), threat of premature birth (55.6%), polyhydramnios (24.4%), SGA (6.7%), LGA (33.3%), fetal distress (55.6%), preterm birth (51.1%), neonatal hypoglycemia (42.2%), and neonatal respiratory distress syndrome (26.7%) were more frequently detected ($p<0.05$). In three patients with unregulated blood glucose monitoring but normal HbA1c values, intrauterine growth restriction (IUGR) was detected. It was thought that this situation was secondary to being chronically hypertensive and to the microvascular complications of diabetes. In patients with irregular blood glucose monitoring and high HbA1c values, LGA (30%) and hyperbilirubinemia (11.3%) were more frequently detected ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, we determined that there was an increase in complication rate in pregnant women with pregestational diabetes, who had high HbA1c values, who were obese, morbidly obese, who had extreme weight gain during pregnancy, who had the irregular blood glucose levels, and who were treated with insulin for GDM.

Keywords: Glycated hemoglobin A1c (HbA1c), gestational diabetes, gestational complication, GDM

Contact Address: Aydın Adnan Menderes University School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department AYDIN / TURKEY

Tel: 05464269788

Email: isakaplan@yahoo.com



KAYNAKLAR

1. Strehlow SL, Greenspoon JS, Janzen C, Palmer SM. (Çev: Koç A, Gldoğan EC). Diabetes Mellitus ve Gebelik In: Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, (Çev. Edit: Tıraş B). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: 311-7.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-86.
4. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter M. W, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361: 1339-48.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin 30. Obstet Gynecol 2001; 98: 525-38.
6. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c1395.
7. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1113-7.
8. Schwartz R, Grupposo PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. Diabetes Care 1994; 17: 640-8.

9. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, Henley P, Rowan J. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2603-07.
10. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Pre-conception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 791-803.
11. Cunningham FG. *Diabetes Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF (eds). Williams Obstetrics. 21th Edition, New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001: 567-618.*
12. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large population based study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2005-9.
13. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, VVestergaard JG, Moeller E, Damm P. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046-8.
14. Cunnigham FG. (Çev. Özyurt SS, Yıldırım G.) *Diabet. Cunnigham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. (Çev. Edit: Ceylan Y, Yıldırım G, Gedikbaşı A, Aslan H, Gül A), Williams Obstetrik. 23.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2010: 1104-21.*
15. Pridjian G. Pregestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 143-58.
16. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-4.
17. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, Aarons JH, Brown Z, Reed GF, Bieber FR. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *New Engl J Med* 1998; 318: 671-6.
18. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 523-30.
19. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, Meijboom EJ. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal

- diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz* 2010; 35: 19-26.
20. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 221-41.
 21. Ovalı F. Diyabetik Anne Çocuğu. Dağoğlu T, Ovalı F. *Neonatoloji*. 2. Baskı İstanbul: Nobel Tıp, 2007: 741-6.
 22. Sacks DB, Arnold M, Bakrıs GL, Bruns DE, Horvath AR, Kırkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: e61-99.
 23. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J* 2002; 23: 373-8.
 24. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-56.
 25. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183.
 26. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-67.
 27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62.
 28. Freinkel N. Summary and recommendations of the second international workshop conference on gestational diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 123.
 29. Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop conference on gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 197.
 30. Gabbe SG, Niebyl JR, Galan HL, Jauniaux ER, Landon MB, Simpson JL, Driscoll DA. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. *Expert Consult* 2012; 902-4.
 31. Edelman D, Olsen MK. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-9.

32. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034-54.
33. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
34. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune Diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11: 299-303.
35. Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups. Coma at onset of young insulin-dependent Diabetes in Japan: the result of a nationwide survey. *Diabetes* 1985; 34: 1241-46.
36. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004: 1023-61.
37. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2 Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
38. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
39. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-30.
40. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676-82.
41. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-

- analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Annals of internal medicine*. 2013; 159(2): 123-9.
42. Hong J, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy Outcomes. *BioMed Central* 2008; 8:31.
 43. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 1994;18: 399-406.
 44. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 119-25.
 45. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(4): 343-56.
 46. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouparas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 251-60.
 47. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med* 2013; 30: 170.
 48. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;320: 881-6.
 49. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 11-24.
 50. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1545-51.
 51. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2011. PubMed PMID: 26158184.
 52. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108-112.

53. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.
54. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in firstdegree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 576.e.1-6.
55. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 597-604.
56. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 560-5.
57. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus. *Saudi Med J* 2002; 23(4): 373-8.
58. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 460-8.
59. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 504-8.
60. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.
61. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy Number 200. Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 48: 331-9.
62. Deerachanawong C, Putiyanun C, Wongswyat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39(9): 1070-3.
63. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
64. Sönmez A, Kutlu M. Current Recommendations for Gestational Diabetes Screening. *Turkiye Klinikleri J Endocrin Special Topics* 2010; 3(1): 1-5.
65. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 88-90.

66. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 638-41.
67. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 406-16.
68. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl1): S4-19.
69. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER. HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 526-8.
70. Owen J, Phelen ST, Landon MP, Gabbe SG. Gestational diabetes survey. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt 1): 615-20.
71. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus management guidelines. *Med J Aust* 1998; 169(2): 93-7.
72. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E(eds). *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 162-82.
73. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. United States of America: Lange Medical Books/McGraw Hill Companies, 2003: 326-37.
74. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl1: S61-78.
75. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. American

- Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S36-46.
76. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015; Volume 451, Part A: 14-20.
 77. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *DiabetesCare* 1993; 16:54.
 78. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. American College of Sports Medicine. American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: e147-67.
 79. Oats JN, Beischer NA. Gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986; 26: 2-10.
 80. Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1256-61.
 81. Chatfield J. ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *American Fam Physician* 2001; 64(1): 169-70.
 82. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): 200-5.
 83. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4227-49.
 84. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, Damm P, Mc Cann DR. Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2012-7.
 85. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007; 114: 453-7.

86. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115(3): 290-6.
87. Şengül Ö, Dede S. Maternal and Fetal Carbohydrate, Lipid and Protein Metabolisms. *Eur J Gen Med* 2014; 11(4): 299-304.
88. William C Knowler. Screening for NIDDM: Opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994; 17(5): 445-50.
89. Queenan JT, Hobbins JC. (Çev. Özşener S.) Gestasyonel diabet ve diabetes mellitus bölümleri. *Protocols for High-Risk Pregnancies*. Queenan JT, Hobbins JC. (Çev. Güner H (eds.)) Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri. 3. Baskı. Ankara: Atlas kitapçılık, 1996: 253-63.
90. Krishnaveni GV, Hill JC, LearySD, VeenaSR, Saperia J, Saroja A, Karat SC, Caroline HD. Anthropometry, Glucose Tolerance, and Insulin Concentrations in Indian Children Relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2919-25.
91. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003; 111(3): 221-6.
92. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in off spring. *Diabetes* 1985; 34: 119-22.
93. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1: 45-54.
94. Carr DH, Gedeon M. Population cytogenetics of human abortuses. In: Hook EB, Porter IH(eds). *Population Cytogenetics: Studies in Humans*. 1 th ed. New York: Academic Press, 1977: 293-304.
95. Warburton D, Fraser FO. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964; 16(1): 1-25.
96. Reece EA, Homko CJ, Wu YK. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 1996; 54: 171-82.
97. Kitzmiller JL, Gavin Lai Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-6.

98. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, McKendrick O. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2002; 19(3): 216-20.
99. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embryopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Survey* 1986; 41: 324-35.
100. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 313-20.
101. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997; 16(4): 241-9.
102. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15(2): 237-63.
103. Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 44-52.
104. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115-21.
105. Galditch IM, Kirkman K. The large fetus. Management and outcome. *Obstet-Gynecol* 1978; 52: 26-30.
106. Orlandi F, Damiani T, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidi: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 381-6.
107. Cunningham FG. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF (eds). *Williams Obstetrics*, 21 th ed. United States: Appleton & Lange, 2001: 567-618.
108. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(10): 1071-76.
109. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Eaton BM. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): 1-22.

110. Karthikeyan VJ, Gregory YH Lip. Hypertension in Pregnancy: Pathophysiology & Management Strategies. *Current Pharmaceutical Design* 2007; 13(25): 2567-79.
111. Baha M Sibai. Preeclampsia and Hypertensive Disorders. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon M, Goetzl L. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2017: 661-705.
112. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. An overview. *Clin Perinatol*. 1991; 18(4): 653-59.
113. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177-91.
114. Villarreal C, Aguirre GG, Hernandez C, Vega O, Babolla JR, Collados MT. Congenital thrombophilia associated to obstetric complications. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 163-69.
115. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG. Accuracy of urinalysis dipstick technique in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 769-77.
116. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 767-73.
117. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997; 19(2): 218-32.
118. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(2): 317-37.
119. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11(1): 35-8.
120. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(1): 4-15.
121. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Yoinus J, Rothbart H. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *BJH* 1997; 97: 551-4.
122. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, Mc Cann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262: 3143-7.
123. Doering TP, Haller NA, Montgomery MA, Freeman EJ, Hopkins MP. The role of AT1 angiotensin receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1307-12.

124. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003; 89(10): 1217-20.
125. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population based study. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2819-23.
126. Eriksson J, Borg LA, Cederberg J, Nordstrand H, Martin Siman C, Wentzel C, Wentzel P. Pathogenesis of Diabetes Induced Congenital Malformations. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2000; 105(2): 53-84.
127. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1655-60.
128. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Zu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 111-20.
129. Brenner B, Blimenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997; 11: 72-9.
130. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106(7): 1103-14.
131. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(1): 99-107.
132. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 303-10.
133. Manning FA, Hohler C. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: Fleischer AC (eds). *The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1991: 331-48.
134. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339(8788): 283-7.
135. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1223-30.
136. Percent low birth weight by marital status of mother, age of mother, livebirth order, and race of child: United States. Director John E. Patterson (eds). *Vital statistics*

- of the United States Natality, US. Department of health and human services. Public Health Service Centers for Disease Control National Center for Health Statistics, Volume 1. Maryland: US Department of Health and Human Services, 1987: 1-8 Table: 255.
137. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45(7): 415-40.
 138. Challis JR, Mitchell BF. Hormonal control of preterm and term parturition. *Semin Perinatol* 1981; 5(3): 192-202.
 139. Garfield RE. Control of myometrial function in preterm versus term labor. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 572.
 140. Burns DA. Early Pregnancy Loss. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE (eds). *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 141-2.
 141. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinman B, Lillie D. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 1998; 159 Suppl 8: S1-29.
 142. Billy W.H. Chan, Kwok-siu Chan, Tsuyoshi Koide. Maternal Diabetes Increases the Risk of Caudal Regression Caused by Retinoic Acid. *Diabetes* 2002; 51: 2811-16.
 143. Blayo A, Mandelbrot L. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 575-80.
 144. Freinkel W, Hadden D. Summary and recommendations of the second international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 123-32.
 145. Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL. Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5): 1137-40.
 146. Virjee S, Robinson S, Johnston DG. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med* 2001; 94(10): 502-9.
 147. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME. Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(3): 703-8.

148. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1251-7.
149. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 2001; 60: 173-82.
150. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(6): 292-5.
151. Bartels HC, O'Connor C, Segurado R, Mason O, Mehegan J, Geraghty AA, O'Brien E, Walsh J, McAuliffe F. Fetal growth trajectories and their association with maternal and child characteristics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019: 1-7.
152. Fetal macrosomia. ACOG Technical Bulletin Number 159. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39(4): 341-5.
153. Langer O. Shoulder dystocia: Should the fetus weighing ≤ 4000 grams be delivered by cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831-7.
154. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113(2): 345-53.
155. Dollberg S, Marom R, Mimouni FB, Yeruchimovich M. Normoblasts in large for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(2): 148-9.
156. Body ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction; risks and proposed management. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-22.
157. Brunskill AJ, Rossing MA, Connell FA, Dalling J. Antecedent of macrosomia. *Perinat Epidemiol* 1991; 5: 392-403.
158. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-53.
159. Leikin EL, Jenkins JM, Pomerantz GA, Klein L. Abnormal glucose screening test in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 570-3.
160. Garner PR. Type 1 diabetes and pregnancy. *Lancet* 1995; 346(8968): 157-61.
161. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 1993; 10(4): 330-3.

162. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 103-6.
163. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 641-50.
164. Simmons D, Thompson CF, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 2000; 17(12): 830-4.
165. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(4): 311-5
166. Coetzee EJ. Metformin in management of pregnant insuline dependent diabetics. *Diabetologia* 1979; 16: 241-45
167. Landon M. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 65-74
168. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(3): 175-90.
169. Tuzovic L, Djelmis J, Ilijic M. Obstetric risk factors associated with placenta previa development: Case-control study. *CMJ* 2003; 44(6): 728-33.
170. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(11): 1341-6.
171. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012; 33(4): 244-51.
172. Akdeniz N, Yalınkaya A, Akay H, Yayla M, Yıldırım Z. Plasenta previa: Obstetrik risk faktörleri ve perinatal sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12: 113-6.
173. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the location of placenta site in early pregnancy. *BJOG* 1989; 86: 846-8.
174. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ* 2002; 324(7330): 123-4.

175. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375(9714): 594-605.
176. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 2): 528-31.
177. Marschall HU, Wikstrom SE, Ludvigsson JF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with intrauterine fetal death but with gestational diabetes and preeclampsia. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 225-388.
178. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2): 505-8.
179. Silverman BL. Long term prospective evaluation of off spring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(2): 121-5.
180. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37(2): 232-9.
181. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:901-4.
182. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2): B1-167.
183. Barron WM, Lindheimer MD, Davison JM, Landon MB, Gabbe SG. Diabetes mellitus. In: Barron WM, Lindheimer MD, Davison JM, (eds). *Medical disorders during pregnancy*. 2 th ed. St Louis: Mosby, 1995: 63-88.
184. Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1975; 79(4): 709-19.
185. Hallman M, Teramo K. Amniotic fluid phospholipid profile as a predictor of fetal maturity in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1979; 54(6): 703-7.
186. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3): 898-903.

187. Steninger E, Schollin J, Aman J. Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(11): 1014-8.
188. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25(4): 215-22.
189. Mitrović M, Stojić S, Tešić DS, Popović D, Rankov O, Naglič DT, Paro JN, Pejin R, Bulatović S, Veljić MT, Zavišić BK. The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5 year follow-up. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10): 907-14.
190. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen IW. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr* 1976; 89(1): 115-9.
191. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Yazıcı D, Mert M, Türker T, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Dinççağ N, Özer Ö. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Temd diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 10. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 2018: 47-52.
192. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59(6): 1348-50.
193. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycosylated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-65.
194. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47(2): 153-63.
195. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(6): 651-3.
196. Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia* 1985; 28(2): 76-9.
197. Sanaka M. Management of pregnant patients with diabetes mellitus. *Diabetes J* 2006; 34: 127-35.

198. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 509-11.
199. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 67-73.
200. Uncu G, Ozan H, Cengiz C. The comparison of 50 gramsglucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels indiagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995; 22: 230-4.
201. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestationaldiabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. *ActaObstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1159-63.
202. Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(1): 104-7.
203. Grene MF. First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *BMJ* 1984; 289: 345-6.
204. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45(11): 1484-9.
205. Hartland AJ, Smith JM, Clark PMS, Webber J, Chowdhury T, Dunne F. Establishing trimester and ethnic group related reference ranges for fructosamine and HbA1c in non-diabetic pregnant women. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 235-7.
206. O’Kane MJ, Lynch PLM, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. *Clin Chim Acta* 2001; 311: 157-9.
207. Kilpatrick ES. Glycated haemoglobin in the year 2000. *J Clin Patho* 2000; 153: 335-9.
208. Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements: a consensus statement. *Diabet Med* 2000; 17(1): 5-6.
209. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 65-8.

210. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1534-9.
211. Ekblom P, Damm P, Nogaard K, Clausen P, Feldt-Rasmussen U, Feldt-Rasmussen B, Nielsen LH, Molsted-Pedersen L, Mathiesen ER. Urinary albumin excretion and 24 hour blood pressure as predictors of preeclampsia in type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 927-31.
212. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997; 315(7103): 279-81.
213. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanisstreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315(7103): 275-8.
214. Nielsen GL, Sørensen HT, Nielsen PH, Sabroe S, Olsen J. Glycosylated hemoglobin as predictor of adverse fetal outcome in type 1 diabetic pregnancies. *Acta Diabetol* 1997; 34(3): 217-22.
215. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycemic control during early pregnancy and foetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 79-82.
216. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large for gestational age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1069-74.
217. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, McCance DR. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes care* 2011; 34(8): 1683-8.
218. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia: maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158-61.

219. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö. Diabetes mellitus ve gebelik. Çiçek N(eds). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 307-10.
220. Jarrett RJ. Reflections on gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1981; 2: 1220-1
221. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl1): 81-90.
222. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131(2): 49-64.
223. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013; 59: 1310-21.
224. Kjos SI. Postpartum care of women with diabetes. *Clin Obstet and Gynecol* 2000; 43: 75-86.
225. Abraham EC, Perry RE, Stalling M. Application of affinity chromatography for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. *J Lab Clin Med* 1983; 102(2): 174-86.
226. Dim CC, Okafor C, Ikeme AC, Anyahie BU. Diabetes mellitus in pregnancy: an update on the current classification and management. *Niger J Med* 2012; 21(4): 371-6.
227. Murphy HR, Steel SA. Obstetrics and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of control, obesity and social disadvantage 2011; 28(9): 1060-7.
228. Rosemary CT, Vivien JA, Helen RM. Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* Aug 2006; 29 (8): 1744-9.
229. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H. Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8): 1390-4.
230. Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL. Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6): 611-5.
231. Zhu L, Nakabayashi M, Takeda Y. Statistical analysis of perinatal outcomes in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23(6): 555-63.
232. Bodmer-Roy S, Morin L. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4): 746-52.

233. Sun B, Wang X, Song Q, Wang Y, Xue L, Wang C, Quan Z, Zhang Y, Niu P. Prospective studies on the relationship between the 50 gr glucose challenge test and pregnant outcome. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(12): 910-3.
234. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(4): 269-72.
235. Tan YY, Yeo GS. Impaired glucose tolerance in pregnancy is it of consequence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36(3): 248-55.
236. Vivet-Lefébure A, Roman H, Robillard PY, Laffitte A, Hulsey TC, Camp G, Marpeau L, Barau G. Obstetrical and neonatal outcomes of gestational diabetes mellitus at Reunion Island. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 530-5.
237. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007; 120(4): 505-9.
238. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91(3):436-40.
239. Rode L, Nilas L, Wojdemann K, Tabor A. Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 537-42.
240. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D'Alton ME. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate a population based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4): 1091-7.
241. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8): 1175-82.
242. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(1): 62-5.
243. Ho YR, Wang P, Lu MC, Tseng ST, Yang CP, Yan YH. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS One* 2017; 12(5): e0177563.

244. Lepercq J, Le Ray C, Godefroy C, Pelage L, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 851; 7-119.
245. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, McCance DR. Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 34-42.
246. Odsäter IH, Asberg A, Vanky E, Carlsen SM. HbA1c as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 38.
247. Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 2953-9.
248. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G. Scientific Committee of the GISOGD Group. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(4): 291-7.
249. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(3): 338-43.
250. Zamlynski J, Bodzek P, Olejek A, Mańka G, Grettka K, Kobylec-Zamlynska B. Correlation between amniotic fluid index (AFI) and glucose concentration in amniotic fluid, glycaemia, glycosylated haemoglobin concentration during normal pregnancy and pregnancy complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Med Wieku Rozwoj* 2005; 9(3 Pt 1): 407-16.
251. Akyol A, Talay H, Gedikbaşı A, Ark C, Ülker V, Özdemir Ç. The factors effective on the macrosomic deliveries of non diabetic pregnant women. *Perinatal Journal* 2014; 22: 83-7.
252. Mindy Goldman, John L Kitzmiller, Barbara Abrams, Ronald M Cowan, Russell Klaros *Diabetes* 1991; 40 (Supplement 2): 79-82.
253. Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998; 15(9): 549-55.

254. Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non diabetic pregnancies with abnormal screening test. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(10): 1193-9.
255. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, Landon M, Paul RH, Meis PJ, Miodovnik M, Dombrowski MP, Thurnau GR, Moawad AH, Roberts J. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1520-4.
256. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1619-24.
257. Multicenter survey of diabetic pregnancy in France. Gestation and Diabetes in France Study Group. *Diabetes Care* 1991; 14(11): 994-1000.
258. Sandoval T, Jiménez G, Uribe S, Partida-Hernández G, González S, Arreola F. Perinatal morbidity and mortality in pregnant women with diabetes mellitus. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63: 181-5.
259. Bar-Hava I, Barnhard Y, Scarpelli SA, Orvieto R, Ben-Rafael, Divon MY. Gestational diabetes and preterm labour: is glycaemic control a contributing factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73(2): 111-4.
260. Ye M, Liu Y, Cao X, Yao F, Liu B, Li Y, Wang Z, Xiao H. The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 114: 43-9.
261. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med* 2005; 22(12): 1774-7.
262. Pedersen JF, Molsted-Pedersen L, Mortensen HB. Fetal growth delay and maternal hemoglobin A1c in early diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64(3): 351-2.

263. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4): 537-41.
264. Mane L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodriguez M, Marcelo I, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, Llaurodo G, Gortazar L, Carreras R, Paya A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 390-7.
265. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med.* 2005; 63(7): 256-9.
266. Ma Y, Zhu D, Zhang W. The effect of gestational impaired glucose tolerance on fetus and newborns. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997; 32(7): 422-4.
267. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD. Class A1 gestational diabetes: a meaningful diagnosis. *Obstet Gynecol* 1993; 82(2): 260-5.
268. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style. *JAMA* 1996; 275: 1165-70.
269. Baxi L, Barad D, Reece EA, Farber R. Use of glycosylated hemoglobin as a screen for macrosomia in gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1984; 64(3): 347-50.
270. Küçük M, Küçüközken T, Karabatak R, Yıldız L. Diabetik gebe hastaların kontrolünde hemoglobin A1c'nin önemi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2: 152-5.
271. Coen RW, Porrero R, Cousins L, Sandler JA. Postpartum glycosylated hemoglobin levels in mothers of large for gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 380-2.
272. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 65(4): 227-32.
273. Tanir HM, Sener T, Gurer H, Kaya M. A ten year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32: 241-4.
274. Mannan J, Bhatti MT, Kamal K. Outcome of pregnancies in diabetic mothers: A descriptive study. *Pak J Obstet Gynaecol* 1996; 9: 35-40.

275. Demirören K, Koç H, Yüksekaya HA. Diabetik anne bebeğinde komplikasyonlar. Genel Tıp Dergisi 2003; 13: 113-8.
276. Reece EA, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? Clin Obstet Gynecol 2000; 43(1): 32-45.
277. The influence of glicemic control during pregnancy on the development of offspring of diabetic mothers. Acta Medica Lituanica 2003; 10: 203-6.
278. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glyceimic profiles. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1089-95.
279. Rey E, Monier D, Lemonnier MC. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes. Clin Invest Med 1996; 19(6): 406-15.

Araştırmanın niteliğine göre araştırmacı tarafından hazırlanacaktır (Veri Takip Raporu).
(Form 9)

Hasta:
Dosya Numarası:

Anket Numarası:.....

SORU FORMU

- Yaş
(1) 18 Yaş ve altı (2) 18-25 Yaş (3) 25-35 Yaş (4) 35 Yaş ve üzeri
- Obstetrik Öykü:

Toplam gebelik sayısı	
Toplam canlı doğum sayısı	
Toplam yaşayan çocuk sayısı	
Toplam küretaj sayısı	
Toplam abort (düşük) sayısı	
Toplam ölü doğum sayınız	

- Gebelik boyunca alınan kilo miktarı :
- BMI :
 - 18.5 altında
 - 18.5-24.9 arası
 - 25.0-29.9 arası
 - 30.0-39.9 arası
 - 40.0 ve üzeri
- Pregestasyonel diabetes mellitus tanılı ise kaç yıldır diabeti var ?
 - 1-5 Yıl (2) 5-10 Yıl (3) 10 Yıl ve üzeri
- Hasta mevcut pregestasyonel diabetes mellitus için insülin tedavisi alıyor mu ?
 - Evet (2) Hayır
- Pregestasyonel diabetes mellitus tanısı yok ise gebelikte gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış mı?
 - Evet (2) Hayır
- Gestasyonel diabetes mellitus için diet ve egzersiz / insülin tedavisi alıyor mu ?
 - Diet ve egzersiz (2) İnsülin

9. Gebelik boyunca kan şekeri takipleri regüle/unregüle mi seyretmiş ?
(1) Regüle (2) Unregüle (Regüle değil)
10. Diyabet haricinde ek bir hastalığı var mı?
(1)Var (2) Yok
Var ise hastalığı nedir ?.....
11. Gebeliği boyunca gestasyonel hipertansiyon (22 gebelik haftasından sonra tansiyon yüksekliği) gelişmiş mi ?
(1)Evet (2) Hayır
12. Gebeliği boyunca preeklampsi gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
13. Gebeliği boyunca intrahepatik kolestaz gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
14. Gebeliği boyunca plasenta akreatagelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
15. Gebeliği boyunca plasenta previa gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
16. Gebeliği boyunca erken doğum tehdidi gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
17. Gebeliği boyunca erken membran rüptürü gelişmiş mi?
(1) Evet (2) Hayır
18. Gebeliği boyunca oligohidroamniyoz gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
19. Gebeliği boyunca polihidroamniyoz gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
20. Gebeliği boyunca IUGR (Gelişme geriliği) gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
21. Gebeliği boyunca SGA (Küçük bebek) gelişmiş mi ?
(1)Evet (2) Hayır
22. Gebeliği boyunca LGA (İri Bebek) gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır
23. Gebeliği boyunca fetal distres gelişmiş mi ?
(1) Evet (2) Hayır

24. En son doğum şeklidir?

(1) NSVD (2) C/S

25. Doğum haftasıdır?

(1) Preterm (<37 hafta) (2) Term (38-41 hafta) (3) Postterm (>42 hafta)

26. Doğum anında omuz takılması gelişmiş mi ?

(1)Evet (2) Hayır

27. Doğum anında vakum uygulaması yapılmış mı?

(1) Evet (2) Hayır

28. Doğum sonrası bebekte kemik kırılması yada sinir felci olmuş mu ?

(1) Evet (2) Hayır

Evet ise tam adı nedir.....

Bebegin doğumdaki;

Kilosu

Boyu.....

Cinsiyeti.....

Baş çevresi.....

Apgar 1/5.....

Annenin doğum öncesi hemogram değeri nedir?.....gr/dl

Annenin postpartum 1. gün hemogram değeri nedir?.....gr/dl

Maternal serum HbA1C(%)

Doğum öncesi saptanan muayene bulguları

(1)Makrozomik fetüs (2) Polihidroamnios (3) Oligohidroamnios

(4)Plasental Yetmezlik (5) Fetal Distres (6) IUGR

(7)İn utero ex fetüs

Doğum öncesi yada sonrası bebekte saptanan anomali.....

Doğum sonrası yenidoğan sorunları.....