

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ TRİMESTER 50 GRAM GLUKOZ YÜKLEME TESTİNİN
GEBELİK SONUÇLARI VE GESTASYONEL DİYABETİ SAPTAMADAKİ
ETKİNLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra BAKİ ERİN

TRABZON - 2015

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ TRİMESTER 50 GRAM GLUKOZ YÜKLEME TESTİNİN
GEBELİK SONUÇLARI VE GESTASYONEL DİYABETİ SPTAMADAKİ
ETKİNLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra BAKİ ERİN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Turhan ARAN

TRABZON - 2015

ÖZET

BİRİNCİ TRİMESTER 50 GRAM GLUKOZ YÜKLEME TESTİNİN GEBELİK SONUÇLARI VE GESTASYONEL DİYABETİ SAPTAMADAKİ ETKİNLİĞİ

Amaç: Anöploidi ve temel anatomik değerlendirmenin etkin bir şekilde yapılabildiği en erken dönem olan 11-14. gebelik haftaları arasında yapılan tarama testinin gestasyonel diyabet ve gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki etkinliğini araştırmak.

Yöntem: KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi gebe izlem polikliniğine 1.trimester tarama testi için başvuran gönüllü gebeler üzerinde uygulandı. Gebelere 50 gram glikoz yüklemesi yapıldıktan 1 saat sonra kan glikoz, PAPPa ve serbest HCG ölçümü için kan örneği alındı. Tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında tanı testi olarak 100 gram glikoz yüklemesi uygulandı. Tanı testinde 2 değer yüksekliği saptanan olgularda gestasyonel diyabet varlığı kabul edildi. Hastaların doğum sonuçları, maternal ve perinatal komplikasyonlar not edildi.

Nicel verilerin karşılaştırılmasında independent T testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Tarama amaçlı birinci trimesterde 50 gram glikoz yüklemesi testi kullanımının duyarlılık, yalancı pozitiflik oranları ve ayırt edici gücü ROC analizi ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada toplam 454 gebe değerlendirildi. Bu gebelerin 34 (% 7.5) tanesi gestasyonel diyabet tanısı aldı. 420 gebe ise nondiyabetik grubu oluşturdu. Gestasyonel diyabet olgularında yaş, kilo, polihidroamniyoz ve makrozomi nondiyabetik gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. 1.trimesterde 50 gram glikoz yüklemesi testinin gestasyonel diyabetli olguların ayırt edilebilme gücü $p<0.001$ anlamlılık derecesinde bulundu. Eğri altı alan 0.927 idi. En iyi eşik değer 143mg/dl be bu değerde, duyarlılık % 85, yalancı pozitiflik %11 idi.

Sonuç: 50 gram glikoz yüklemesi testinin birinci trimesterde yapılması etkinliğini değiştirmeden gestasyonel diyabet olgularının daha erken gebelik haftalarında tanınmasına, maternal ve perinatal risklerin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Birinci Trimester, 50 Gram Glikoz, Gestasyonel Diyabet Taraması.

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF THE FIRST TRIMESTER 50 GRAMS GLUCOSE TOLERANCE TEST FOR DETECTION OF THE GESTATIONAL DIABETES AND THE OUTCOME OF THE PREGNANCY

Aim: To evaluate the effectiveness of the screening test in gestational diabetes and the diagnosis of the pregnancy complications between 11-14 gestation weeks.

Methods: This study was performed on pregnant women who apply KTÜ Faculty of Medicine for the first trimester screening test based on their permissions. One hour after 50 grams glucose load, blood samples were taken for measurement of blood glucose, PAPP-A and free HCG. 100 grams of glucose load test was applied to all pregnant women between 24-28 gestation weeks. Gestational diabetes was diagnosed when two high glucose values detected in the test.

The birth data, maternal and perinatal complications were noted. T test was used for comparison of the quantitative data. Chi-square test was used for comparison of qualitative data. Results were evaluated in a significance level of $p < 0.05$. The sensitivity and the false positive rate of the 50 grams of glucose tolerance test were determined by the analysis of ROC.

Results: A total of 454 pregnant women were assessed in this study. 34 women (7.5 %) were diagnosed as having gestational diabetes. 420 women were constituted the non-diabetic group. Age, weight, polyhydramnios and macrosomia were significantly higher in the gestational diabetes group than in the non-diabetic group.

The discriminative power of the 50 grams glucose test in the first trimester was found significant ($p < 0.05$) in gestational diabetic patients. The area under the curve was 0.927. The best cut-off value was 143 mg/dl. In this value, the sensitivity and false positive rate were 85 % and 11 % respectively.

Key Words: First Trimester, 50 Grams of Glucose, Gestational Diabetes Screening.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	3
2.2. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	4
2.3. Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi	4
2.4. Gestasyonel Diabetin Sınıflandırması	5
2.5. Diyabetes Mellitus'ün Komplikasyonları	6
2.5.1. Diyabetes Mellitusun Metabolik Komplikasyonları.....	6
2.5.2. Gestasyonel Komplikasyonlar	8
2.5.3. Fetal Komplikasyonlar.....	9
2.5.4. Doğum Yaralanmaları.....	12
2.5.5. Operatif Doğumlar	12
2.5.6. Yenidoğan Sorunları	12
2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tarama.....	14
2.6.1. 50 Gram Glikoz Tarama Testi	16
2.6.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tanı	17
2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tedavi.....	19
2.7.1. Diyet	19
2.7.2. Egzersiz.....	20
2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Antenatal Takip.....	21
2.9. Doğum Zamanlaması ve Yönetimi	22
3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
FKA	: Fetal kalp atımı
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HPL	: Human Plasental Laktojen
NDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Diyabetes Mellitus White Sınıflaması (ACOG 1986)	6
Tablo 2. Diyabetik Anne Bebeklerinde Görülen Konjenital Malformasyonlar	10
Tablo 3. 100 gram OGTT Tanı Kriterleri.....	18
Tablo 4. 75 gram OGTT Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 5. Gebelerin Demografik Verileri	28
Tablo 6. Maternal Komplikasyonlar.....	29
Tablo 7. Yenidoğan Komplikasyonları	31
Tablo 8. Glikoz Yükleme Testi Sonuçları.....	32
Tablo 9. 11-14 Hafta 50 Gram Glikoz Yükleme Testi ROC Analizi	33

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Saptanan Hasta Sayısı 34, Saptanmayan Hasta Sayısı 420, GDM Oranı: %7 Olarak Bulundu.....	26
Grafik 2. GDM Saptanan Gebelerin Ortalama Yaşı 33.3 ± 5.29 , Saptanmayaların Ortalama Yaşı 28.8 ± 5.34 ($p<0.05$).....	27
Grafik 3. Olguların Doğum Şekilleri.....	30
Grafik 4. Fetal Cinsiyet Oranları	30
Grafik 5. ROC Eğrisi	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması veya insülinin biyolojik etkinliğinin azalması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır (1). Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında tanı alan çeşitli düzeylerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanan metabolik hastalıktır (2).

Gestasyonel diyabetes mellituslu gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Maternal hiperglisemi, gebeliğin erken haftalarında; konjenital malformasyonlar, abortus, ilerleyen haftalarında; polihidramnioz, intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal makrozomi ve buna bağlı olarak oluşabilecek zor doğum (distosi), yeni doğanda respiratuvar distres sendromu, hipoglisemi, hiperbilürubinemi, hipokalsemi, yetersiz emme, maternal retinopati, nefropati, hipoglisemi, hiperglisemi ve diabetik ketoasidoz gibi morbiditelere ve mortaliteye neden olabilmektedir (3).

Gebeliğin erken haftalarında tedavi fetal ve maternal morbiditeyi ve makrozomiye azaltabilmektedir (4-5). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) gebelerin gestasyonel diyabetes mellitus açısından rutin olarak 24–28. gebelik haftaları arasında, önce 50 g oral glikoz yükleme testi, bu test sonucu 140 mg/dl üzerinde çıkan gebelere 100 g Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) veya yüksek riskli gebelere doğrudan 100g OGTT uygulanarak taranmasını önermektedir (6,7).

Birinci trimesterde (11–14 gebelik haftası arasında) yapılan anöploidi taraması ile aynı zamanda yapmayı planladığımız 50 gram glikoz tarama testi ile yüksek riskli hastaları daha erken ve belki de daha yüksek sensitivite ile saptamayı amaçladık. Çalışmaya alınan tüm gebelere tarama ya da tanısal anlamlılığını test etmek için gebeliğin 24-28. haftaları arasında 100 g oral glikoz tolerans testi yapmayı planladık.

11–14 gebelik haftaları arasında yapılacak 50 gram glikoz tarama testi ile yüksek sensitivite ile gestasyonel diyabet ve gebelik komplikasyonlarını saptayabilirsek bu komplikasyonlara ait önlemler alınabilir. Anöploidi taramasının da

bu haftalarda yapılması nedeniyle riskli gebeler daha ilk 3 ayda saptanarak düşük riskli gebelerden ayrılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitüs

Gebelikte plasentadan salgılanan hormonlar nedeniyle diyabete yatkınlık oluşmakta ve gebe kadınların yaklaşık % 1-2'sinde bozulmuş glikoz toleransı gelişmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitus gebelikte ortaya çıkan ya da gebelikte tanı alan değişik derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (2). Bu hastalığın varlığından daha önceki gebeliklerinde yüksek oranda makrozomi, fetal ve maternal komplikasyon oluşmuş ve takiplerinde aşikar diyabetes mellitus tanısı koyulmuş kadınların rapor edilmesiyle şüphelenilmiştir. İlk defa Fisher 1960 yılında gebe olmayanlarda kullanılan diyabet tanı kriterleriyle bu hastalıktan söz etmiştir. 1964 yılında O' Sullivan ve Mahan klinik obstetride bir kilometre taşı olarak kabul edilen, gebeliğe özgü glikoz tolerans testi kriterlerini geliştirmişlerdir. O'Sullivan gestasyonel diyabetli kadınları uzun süre takip etmiş ve ortalama 20 yıl içinde bu kadınların % 40'ında Tip II diyabet geliştiğini saptamıştır. Erken gebelik haftalarında saptanan hiperglisemi aynı zamanda HbA1c yüksekliği ile beraberse hasta pregestasyonel diyabet kabul edilmelidir (8,11).

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu gestasyonel diyabetes mellitustur. Gestasyonel diyabetes mellitus dünyada ırksal ve etniksel gruplar arasında değişiklik gösterir. Asya-afrika kökenli hastalarda beyazlara göre daha sık görülür. Gestasyonel diyabetes mellitusun sıklık oranları çeşitli çalışmalarda % 1.4'den % 14'e kadar rapor edilmiştir. Bu oranlar çalışma popülasyonundaki ve tanı testi eşik değer farklılıklardan kaynaklanmaktadır(12,13). Gestasyonel diyabetes mellituslu kadınların vücut ağırlığına, anne yaşına, soy geçmişine, glikoz düzeylerine, gebelik süresince insülin tedavisi ihtiyacına ve gebelikten sonraki yaşam tarzına bağlı olarak % 5-50'sinde ileriki yıllarda Tip 2 diyabetes mellitus ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden gestasyonel diyabetes mellitus olan hastalar doğum sonrası aşikar diyabet açısından araştırılmalıdır ve aileler bilgilendirilmelidir (14). Gestasyonel diyabetes mellituslu anne bebeği, erken yaşlarda obezite gelişimi, bozulmuş glikoz intoleransı ve diyabet riski altındadır (15).

2.2. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (16). İlk trimesterde glikozun periferik kullanımı artar ve bundan dolayı açlık kan glikozu seviyesi daha düşüktür ve bu düşüş ortalama 15 mg/dl kadardır. Gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselir. Sonuçta gebeliğin ilk yarısı maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu, anabolik bir dönemdir (9).

Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç söz konusudur. Fetusun ihtiyaçları artmıştır ve kan glikoz düzeyleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulmaya çalışılır. Human plasental laktojen (HPL), östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonları insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluştururlar (11). HPL hamilelikte ki insülin direncinden sorumlu başlıca hormondur. HPL; insülinin reseptörüne olan afinitesini azaltır, adipoz dokuda lipolizi artırır ve enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Glikoz ve aminoasitler fetus için kullanılmak üzere depolanır. İnsülin direncinin artması sonucu maternal glukozun normal seyirlerde tutulabilmesi için pankreastan insülin salınımı artar. Diyabeti olan ya da diyabeti olduğu bilinmeyen gebelerde bu durum kompanse edilemez ve karbonhidrat metabolizması bozular. Gebeliğe özgü olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (8).

2.3. Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi

Perinatal mortalite ve morbiditenin artışında maternal hiperglisemi direkt rol oynamaktadır. Glikoz kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçtiğinden maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi de fetal hiperinsülinemiye neden olur. Fetal hiperinsülinemi durumunda ise aşırı fetal büyüme görülür ve makrozomi ortaya çıkar. Bunun yanında fetal akciğerde alveoler tip 2 hücrelerinden sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer matürasyonunda gecikme

ve respiratuvar distres sendromu (RDS) görülmesinde artış görülür. Birinci trimesterde maternal hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar anormal organogenezise neden olabilirler. Hiperglisemi ise nöropati ve anjiopati gibi ciddi diyabetik komplikasyonların oluşumunu arttırır ve ateroskleroz gelişimine neden olur. Proteinler, hiperglisemi durumunda enzimatik olmayan yoldan glikolize olur ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar ve hemoglobin eskisi gibi oksijen taşıyamaz ve kapiller doku hipoksisi gelişir (17,18). Glikoz hemoglobinde beta zincirindeki valine kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 8–10 hafta önceki plazma glikoz değerleri hakkında bilgi verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır, objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir. Hızlı ve güvenilir bir testtir.

2.4. Gestasyonel Diabetin Sınıflandırması

Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonların varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diyabetikleri sınıflamış ve bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. White sınıflaması hamilelik süresince obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındakileri tespit etmekte yüksek prediktif değeri olduğundan yaygın kabul görmüştür. ACOG 1986 da aşağıda tablo 1 de sunulan sınıflama önerilmiştir.

Bu sınıflamada gestasyonel diyabet tanısı alanlar glisemi derecelerine göre iki alt gruba ayrılır. Gestasyonel diyabetes mellitus klas A1 OGTT'si bozuk ancak açlık ve postprandial plazma şeker değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. Bu hastalar esas olarak diyet ile regüle edilirler. Gestasyonel diyabetes mellitus klas A1 morbidite ve komplikasyonların en az görüldüğü gruptur ve bu grupta maternal fetal mortalite oranları normal gebeliklerdekinden daha fazla değildir. Açlık kan şekeri 105 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya 2.saat tokluk kan şekeri \geq 120 mg/dl olanlar, bir başka deyişle insülin ihtiyacı olanlar gestasyonel diyabetes mellitus sınıf A2 olarak sınıflandırılırlar. Gestasyonel diyabetes mellitus sınıf A2' de makrozomi ve perinatal mortalite oranları neredeyse klas B ve C' deki gibidir. Sınıf B ve sonrası pregestasyonel diyabet tanısı alan hastaların sınıflandırmasıdır. Gestasyonel

diyabetes mellitus sınıf A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında da intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp artar (9,16). Konjenital anomali riskinde artış ise kontrolsüz pregestasyonel diyabet ile ilişkilidir. Amerikan Diyabet Birliği ise altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma önermektedir.

Tablo 1. Diyabetes Mellitus White Sınıflaması (ACOG 1986)

Sınıf	Başlangıç	Açlık plazma glikozu	Postprandiyal glikoz (2. saat)	Tedavi
A1	Gestasyonel	< 105 mg/dl	< 120 mg/dl	Diet
A2	Gestasyonel	> 105 mg/dl	> 120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
B	> 20	<10	-	İnsülin
C	10 -19	10-19	-	İnsülin
D	<10	> 20	Beningn retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp hastalığı	İnsülin

2.5. Diyabetes Mellitüs'ün Komplikasyonları

Maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi arttıran bu sorunlar metabolik, gestasyonel, fetal ve yeni doğan olarak dört grupta toplanabilir.

2.5.1. Diyabetes Mellitusun Metabolik Komplikasyonları

Akut Metabolik Komplikasyonlar

Hipoglisemi

Sıkı glisemik kontrol sonucu diyabetik gebelerde sık görülür. Şiddetli hipogliseminin erken gestasyonel dönemde teratojenik etkisi olabilir. Gelişmekte olan fetus üzerindeki potansiyel etkileri bugün için tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemezise bağlı kalori alımındaki azalma hipoglisemi riskini arttırabilir (9).

Hiperglisemi

Gebeliğin ikinci yarısında sıklıkla görülür. İnsülin rezistansının artması hiperglisemi ile sonuçlanır. İnsüline en fazla gereksinim 20-30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur (19).

Ketoasidoz

Gebelik ketogenezi arttırdığından diyabetli bir gebede kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olduğunda idrarda ketonüri varsa hasta sıkı takip edilmelidir. Gereği halinde hastaneye yatışı yapılarak kan gazı, glikoz, keton ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Hiperketonemi sonucunda malformasyonlar görülebilir. Bu durumda fetal kayıp arttığından fetus sürekli monitörize edilmelidir. Tedavi gebelik öncesi dönem gibidir. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılırken, bunun yanı sıra insülin tedavisi ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi sağlanır (20).

Kronik Metabolik Komplikasyonlar

Retinopati

Diyabet süresi ile retinopati gelişme riski de artmaktadır. Diyabetin süresi 5 yıl olduğunda % 20–25, 10. yılda % 50–70, 15. yıldan sonra % 95'e ulaşır (21,22). Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre preproliferatif ve proliferatif evre olarak iki gruba ayrılır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülür. Proliferatif evrede ise neovaskülarizasyon ve iskemi görülmektedir (11). Eğer gebelikten önce retinopati saptanmışsa, uzun süredir diyabetikse ve hipertansiyon gibi ek vasküler hastalığı varsa gebelik boyunca yakından takip edilmelidir. Günümüzde lazer fotokoagülasyonla etkin bir şekilde tedavi edilmektedir (21,23).

Nefropati

Nefropati 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması ile tanımlanır. Son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biri diyabettir. Temel patogenez kapiller harabiyet sonucu glomerüloskleroz gelişmesidir. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski % 60'a kadar çıkar (24).

Nöropati

Diyabetin süresi ile nöropati riski artmaktadır. Mononöropati, simetrik polinöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç tipi vardır. Nadir olmasına rağmen bazı gebelerde diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilir (10,11).

Hipertansiyon

Mikrovasküler hastalık varlığı hipertansiyon gelişme riskini artırır (22,24,25). Gebede Kronik Hipertansiyon varlığı preeklampsi gelişimi için riski arttırmaktadır.

2.5.2. Gestasyonel Komplikasyonlar

Preeklampsi

Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampsi diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (24). Pregestasyonel diyabeti olanlarda preeklampsi sıklığı diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat artmaktadır. Riski arttıran temel faktörler diyabetin süresi, nefropati ve kronik hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonların varlığıdır.

Polihidramnion

Aşırı amniyotik sıvı polihidroamnion olarak tanımlanır. Takipsiz ve glisemik kontrolü kötü olan gestasyonel diyabetli hastalarda görülme oranı artar. Diyabetli gebelerde polihidroamnion insidansının diyabetli olmayan gebelere göre 30 kat arttığı gösterilmiştir. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glikozürinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (9). Diyabetik kadınlarda amniotik sıvı indeksinin amniotik sıvı glikoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır (26).

Üriner Enfeksiyonlar

Hormonal etkilerle idrar yollarında dilatasyon, şeker içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol açar. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diyabetli gebelerde % 20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar (9).

Preterm Doğum

Gebelikten önce varolan diyabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür. Preterm eylem için kullanılan betamimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde tokoliz için magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse kan glikoz düzeyi daha sıkı kontrol edilmelidir (8).

2.5.3. Fetal Komplikasyonlar

Abortus

Diyabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca klas C, D, F ye doğru çıktıkça abortus sıklığı artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemi kontrolüyle düşük riski normal popülasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse hasta daha sıkı takip edilmelidir (8,11,27).

Konjenital Anomaliler

Genel popülasyonda % 2-3 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel diyabetes mellitusü olup glisemik kontrolü kötü olan annelerin bebeklerinde % 6-12 sıklığında gözlenmektedir (8,11,28,29). Glisemik kontrolü kötü olan diyabetik gebelerdeki konjenital malformasyonların gebeliğin ilk 3-6 haftası içinde oluştuğu tahmin edilmektedir (30). Birçok klinik araştırma gebeliğin erken dönemlerinde oluşan bu konjenital malformasyonların kromozom bozukluğuna bağlı olmayıp, perikonsepsiyonel dönemdeki maternal glikoz kontrolüyle güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Greene ve arkadaşları 1.trimester HbA1c seviyesi ile major malformasyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve birinci

trimesterde HbA1c düzeyi yüksek saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastladığını bulmuşlardır (31). Bu nedenle konjenital anomalilerin insidansını azaltmak için yapılacak herhangi bir müdahale hamileliğin çok erken evrelerinde uygulanmalıdır (8,30,32). Nöral tüp defektleri ve kardiyak malformasyonlar, diyabetik olmayan popülasyona göre diyabetik gebeliklerde daha sıktır ve kaudal regresyon diyabeti olan kadınların bebeklerinde 200-400 kat daha sık görülmektedir (33). Hipertrofik kardiyomyopati özellikle diyabet kontrolü yetersiz annelerin makrozomik bebeklerinde görülür. Gebelik esnasında başarılı bir glisemik kontrol, hipertrofik kardiyomyopati insidansını azaltır (34).

Tablo 2. Diyabetik Anne Bebeklerinde Görülen Konjenital Malformasyonlar

Kardiyovasküler Sistem
Büyük arterlerin transpozisyonu VSD, ASD Situs inversus
Santral sinir sistemi
Anensefali Meningomyelosele Mikrosefali Hidrocefali
İskelet sistemi
Kaudal regresyon sendromu Spina bifida
Genitoüriner sistem
Potter Sendromu Polikistik böbrek Çift üreter
Gastrointestinal sistem
Trakeaözofageal fistül Barsak atrezisi İmperefor anüs

Makrozomi ve LGA

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000- 4500 gram üzerindeki fetusu tanımlar. LGA ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persantilin üstünde olmasıdır (35). Diyabetik anne bebeklerinde makrozomi normoglisemiklere göre 3 kat fazladır (36).

Fetal makrozomi 20. gestasyonel haftadan itibaren oluşur. Makrozomik bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Diyabetik anne bebeklerinde ki bu anormal antropometri omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (37). Makrozomi gelişiminde ki ana unsur maternal hiperglisemiye bağlı fetal hiperglisemi ve buna cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinin kordon kanında, serumunda ve amniyon sıvısında, benzer doğum haftasında doğum yapanlara nazaran endojen hiperinsülinizmi gösterir şekilde yüksek c-peptid düzeyleri saptanır. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boynunda ise aynı değişim görülmez. Benzer şekilde diyabetik annelerde ki insülin rezistansı veya hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımı azalmakta ve dolaşımında artmış miktarda olan aminoasitlerin fetusa geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal makrozomi gelişimi hızlanmaktadır (11).

Diyabetik ve diyabetik olmayan gebelerde 3. trimesterde postprandial glikoz konsantrasyonları, açlık glikoz seviyelerinden daha fazla fetal büyüklük ve doğum ağırlıkları ile ilişkili bulunmuştur (38,39).

Fetal Gelişme Kısıtlılığı

Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir (20,40).

Perinatal Mortalite

Perinatal mortalite özellikle pregestasyonel diyabetlilerde en az 2–3 kat artmıştır. Sınıf A1 gestasyonel diyabetes mellitusda perinatal mortalitede artış gözlenmez (41).

Ancak klas A2, yani açlık hiperglisemisi olan ve insülin ile tedavi gerektiren gestasyonel diyabetlilerde, özellikle açıklanamayan ölü doğumların sıklığı artmıştır. Bu ölümler özellikle gebeliğin son 4 haftasında artmıştır (42). Suboptimal kan glikoz kontrolü ile perinatal ölümler arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (43). Fetal

hiperinsülinemi fetal mortalite ve morbiditeye yol açan sürecin merkezindedir. Hiperinsülinemi fetal eritrosit hiperglikozilasyonuna ve artmış anabolik etkileriyle fetüste hipoksi ve polisitemiye yol açar. Fetüste gelişen rölatif hipoksiye ve glikozun anaerobik yolla yıkılmasına bağlı olarak fetüste asidoz ve myokardiyal yetmezlik gelişir (44). Maternal hiperglisemi, dolayısıyla fetal hiperinsülinemi ne kadar uzun süreliyse fetal mortalite o kadar fazladır (44). Diyabetik kadınlarda başarılı glisemik kontrol ölü doğum riskini azaltmaktadır. Gestasyonel diyabetes mellitusda perinatal mortalite annenin travaydaki hiperglisemik durumuyla da ilişkilidir (45). Maternal ketoasidozda yüksek fetal mortalite oranıyla ilişkili bulunmuştur.

2.5.4. Doğum Yaralanmaları

Diyabeti olmayan gebelerde % 0.3–0.5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 4–6 kat daha fazladır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 gram üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diyabet mevcutsa 4000 gram üzerindeki her 250 gram için risk 5 kat daha artmaktadır (3).

2.5.5. Operatif Doğumlar

Maternal diyabet sezaryen ile doğum için risk faktörüdür. Makrozomi, İntrauterin gelişme geriliği ve prezentasyon anomalisine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır.

2.5.6. Yenidoğan Sorunları

Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar Distres Sendromu gestasyonel diyabetes mellituslu anne bebeklerinde en yaygın görülen hastalık olmasına rağmen günümüzde gestasyonel diyabetes mellituslu annelerin glisemik kontrolüne, uygun amniotik sıvı testlerinin yapılmasına ve çoğu bebeğin terme yakın doğumuna bağlı olarak insidansı % 31 lere inmiştir. Tüm bunlara rağmen bu oran gestasyonel diyabetes

mellituslu anne bebeklerinde 5–6 kat daha sıktır (3). Normal gebeliklerin % 99’unda 34. gebelik haftasına kadar fetal akciğer matürasyonu tamamlanmış olur. Diyabetik gebeliklerde ise 38 hafta 5 günden önce akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamaz (46). Akciğer matürasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin, glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Fetal akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının sensitivitesi yerine gestasyonel diyabetes mellitusda amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini daha güvenilir bir testtir (46,47).

Hipoglisemi

Hipoglisemi term yenidoğanda kan glikoz düzeyinin 30 mg/dl’nin altında olması olarak tanımlanır. Diyabetli annelerin bebeklerinde % 25–40 kadarında yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Doğumdan sonra plasental glikoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkar (48,49). Hipoglisemik bebekler letarjik görünümde ve bu bebeklerde apne, siyanoz, konvülsiyon, koma ve beyin hasarı olabileceği için kan şekeri yakından takip edilmelidir.

Polisitemi

Hematokritin % 65 den yüksek olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinin % 10-40’ında görülür. Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda da artan eritropoetin salgısının polisitemiye neden olduğu sanılmaktadır. Alternatif olarak hipergliseminin eritrositlerin erken destrüksiyonuna yol açabildiği ileri sürülmektedir (49).

Hiperbilirubinemi

Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık % 25 inde görülür. Hiperbilirubinemiye artmış preterm doğum oranları ve polisitemi nedeniyle sık rastlanmaktadır. Şiddetli seyir göstermez ve tedaviye yanıt iyidir. Hidrasyon ve fototerapi ile düzelmektedir (8,11).

Hipokalsemi/Hipomagnezemi

Hipokalsemi Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 4 mg/dl altında olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinde sıktır. Maternal glisemi kontrolü iyi olanlarda daha azdır. Hipomagnezemi serum magnezyum düzeyinin 1.5 mg/dl altında olmasıdır (49,50).

2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tarama

Gestasyonel diyabet için gebelerin nasıl taranması hususunda Dünya çapında görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı yapılması, ayrıca 50 gramlık glikoz yükleme testinde hangi eşik değerinin gestasyonel diyabet riski olan kadınları tanımlamak için en iyi olduğu hala tartışılmaktadır (51). Günümüzde gestasyonel diyabetes mellitus tanısında çeşitli tarama testleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı risk faktörlerine göre taramadır. Her gebede rutin antenatal muayene sırasında gestasyonel diyabetes mellitus açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelere (aşırı obez, önceki gebeliğinde gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü, ileri anne yaşı, makrozomik bebek doğum öyküsü, anomalili bebek öyküsü veya açıklanamayan fetal ölüm, glukozüri, ailede diyabet öyküsü, tekrarlayan düşük, preeklampsi hikayesi, tekrarlayan üriner sistem ve vaginal enfeksiyonların varlığı, polihidramnion varlığı) gebeliğin ilerleyen döneminde doğrudan tanı testi yapılmalıdır.

Risk faktörlerine göre tarama güvenilir bir yöntem değildir, çünkü bu yöntemin pozitif belirleyici değeri 1.75'dir. Yani bu testin pozitif olduğu grup negatif olduğu gruba göre 1.75 kat daha fazla gestasyonel diyabetes mellitus riski taşımaktadır. Oysa iyi bir tarama testinde bu sayı en az 6 olmalıdır (52). Risk faktörlerine göre tarama aynı zamanda çok etkili bir yöntem de değildir, çünkü sadece risk faktörü olan gruba tanı testi yapılması gestasyonel diyabetes mellitus gestasyonel diyabetes mellitusu olan kadınların bir kısmında tanı atlanmasına veya risk faktörü olan ama belki de gestasyonel diyabetes mellitus gelişmeyecek bir gruba gereksiz yere tanı testi uygulanmasına neden olabilir.

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısında kullanılabilen diğer tarama testleri açlık plazma glikoz ölçümü ve rastgele bir zamanda yapılan plazma glikoz

ölçümüdür. Eğer açlık kan şekeri 126 mg/dL'nin (7.0mmol/L) üzerinde veya herhangi bir zamanda ölçülen kan şekeri 200 mg/dL'nin (11.1 mmol/L) üzerindeyse ve takip eden ölçümlerle de bu değerler doğrulanacak olursa, herhangi bir teste gerek olmaksızın diyabet tanısı konabilir. Bu testler uygulaması kolay ve hastalar açısından rahat olduğundan popüler yöntemlerdir, fakat bu testlerin sensitivitesi, spesifitesisi ve test tekrar edildiğinde aynı sonucu verme olasılığı düşüktür (53). Ayrıca tip I diyabetde ki makrozomi ile açlık kan şekeri arasında ilişki de bulunamamıştır (54).

Günümüzde gestasyonel diyabetes mellitus taramasında genel kabul gören yaklaşım ACOG'un önerisiyle hastalara önce 50 gram glikoz yükleme testi yapılıp, serum veya plazma glikoz konsantrasyonlarının eşik değerlerini aşması durumunda tanı için 100 gram OGTT yapılmasıdır (53).

Gestasyonel diyabetes mellitus taramasında yaygın olarak kullanılmayan diğer tarama testleri glikozile hemoglobin ölçümü, kapiller kan glikozu ölçümü, kahvaltılık testleri, öğlen yemeği testleri, glukozüri bakılması, kanda fruktozamin bakılması ve fetal abdominal çevre ölçümüdür. Glikolize hemoglobin ölçümü (HbA1C) gebelikte düşük sensitiviteye sahip olduğundan kullanılması önerilmemektedir (55). Kapiller kan glukozu ölçümleri ise kullanılan glukometreye göre değişir ve genellikle çok güvenilir değildir (56).

Kahvaltılık ve öğlen yemeği testleri standart bir test yemeği kullanıldığı için yapay glikoz solüsyonlarının kullanıldığı testlere üstündür ancak bu testler geniş olarak araştırılmadığı için dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır (57). Gebelikte glukozüri bakılması gestasyonel diyabetes mellitus taramasında güvenilir olmayan bir yöntemdir, çünkü glukozürisi olan hastaların % 73'ünde gestasyonel diyabetes mellitus bulunmadığı bildirilmiştir (57). Ayrıca kan fruktozamin ölçümünün de çok düşük sensitiviteye sahip olduğundan gestasyonel diyabetes mellitus taramasında değeri çok azdır (58). Fetal karın çevresi tarama testi olarak kullanıldığında ise gestasyonel diyabetes mellituslu hastaların % 45'inin tanısı konamayacaktır (59). Ayrıca makrozomi geliştikten sonra tanı koymanın ne derece yararı olacağı da sorgulanabilir.

O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 gram yükleme testini ortaya attılar. 1990 yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50

gram glikoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Testin 24-28'inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve HPL'ye bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşırı hale gelmesidir. ADA ve ACOG ise düşük riskli kadınların gebelikte diyabet taraması açısından atlanabileceğini ancak yine de tüm gebelerin taranmasının en güvenilir tarama olduğunu önermektedir (51).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 75 gram OGTT'yi tek basamak tarama ve tanı testi olarak kullanmaktadır. Bu uygulamada bütün gebe kadınlara 24-28. gebelik haftasında 75 gram glikozla 2 saatlik oral glikoz testi yapılır.

ADA, ACOG ve The National Diabetes Data Group ise bütün gebe kadınlara tarama testi olarak 24-28. gebelik haftasında önce 50 gram glikoz yükleme testi, sonuçları yüksek çıkan gebelere ise tanısal test olarak 100 gram oral glikoz tolerans testini önermektedir. WHO kriterleri ve The National Diabetes Data Group kriterleri ile karşılaştırıldığında, gestasyonel diyabetes mellitusu bulunan kadınların 2 kat daha fazla tespit edildiği görülmektedir (60,61).

2.6.1. 50 Gram Glikoz Tarama Testi

50 gram tarama testi insülin rezistansının maksimum olduğu 24-28. gebelik haftaları arasında günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin saatine bakılmaksızın 50 gram glikoz 300 ml su içerisinde oral olarak verilerek ve 1 saat sonra venöz plazma glikozu ölçülerek yapılır. ACOG ve ADA 50 gram glikoz tarama testininin gebelikte diyabet taraması için kullanılmasını ve eşik değer olarak 130 mg/dl ya da 140 mg/dl'nin her ikisinin de kullanılabileceğini önermişlerdir (60). Bu testte eşik değer 140 mg/dl alındığında gestasyonel diyabetes mellitusu olanların % 80'ni, 130 mg/dl alındığında ise % 90'ı tanınabilir. Fakat bu durumda yalancı pozitif oranı artacak % 20-25 normal hastanın da testi pozitif olacak ve maliyet artacaktır (62). 50 gram glikoz tarama testinde sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise hasta 100 gram OGTT için yönlendirilir. Bazı çalışmalarda 50 gram tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe gestasyonel diyabetes mellitus riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan takip eden başka bir günde

bakılan kan şekerinde bu değer tekrarlandığı takdirde direk gestasyonel diyabetes mellitus kabul edilmektedir (8).

2.6.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tanı

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı 100 gram veya 75 gram OGTT kullanılarak konulur. 4. Uluslararası Workshop konferansında 3 saatlik 100 gram OGTT'nin kullanılması kabul edilmiştir. WHO ise tarama ve tanı testi olan 2 saatlik 75 gram OGTT'ni kabul etmiştir. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır; bunlar:

- 1) Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmamalı, diyet günde en az 150–200 gram karbonhidrat içermelidir.
- 2) Test 8–14 saatlik gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.
- 3) Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.

OGTT'den önce 3 gün boyunca Karbonhidrat diyeti önerilsede yapılan bazı çalışmalar bunun çok da gerekli olmadığını göstermiştir (63,64).

100 Gram Oral Glikoz Tolerans Testi (100 Gram OGTT)

50 gram glikoz yükleme testi 140 mg/dl üzerinde çıkanlarda gestasyonel diyabetes mellitus tanısının konması için 100 gram OGTT veya 75 gram OGTT tanı testlerine ihtiyaç vardır. 100 gram OGTT bulantı ve kusma gibi nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gram glikoz ile intravenöz glikoz tolerans testi (% 50'lik glikoz solüsyonundan 50 ml) yapılabilir. 100 gram OGTT'de açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 100 gram glikoz içirilerek 1. 2. ve 3. saatlerde tekrar kan şekeri bakılmalıdır. Bakılan kan şekeri düzeylerinden iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulur (65). Gestasyonel diyabetes mellitus için 4. Uluslararası Workshop konferansında 100 gram OGTT için glikozun eşik değerleri Carpenter-Coustan modifikasyonuna göre kabul edilmiştir (61). Buna karşın NDDG'nin uzman komitesi tarafından önerilenlerden daha düşüktür (62).

100 gram OGTT de tek değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır (3,63). Bu gebelerde testin 32–34. haftalarda tekrarı

önerilir (63). Eğer OGTT’de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise ve bu değer 126 mg/dl üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekere bakılır. Sonuç gene 126 mg/dl üstünde ise gebeye gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulur (3). Herhangi bir saatte ölçülen kan şekeri düzeyi 200 mg/dl üzerinde ise yine gestasyonel diyabet olarak kabul edilir (62) . 100 gram OGTT’nin eşik değerleri Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. 100 gram OGTT Tanı Kriterleri

Zaman	Venöz* Somogyi- Nelson O’Sullivan	Venöz** (Plazma/Serum) Somogyi-Nelson NDDG	Venöz*** (Plazma/Serum) (Glikoz oksidaz/Hekzokinaz)
Açlık	≥90 mg/dl	≥105 mg/dl	≥95 mg/dl
1. saat	≥165 mg/dl	≥190 mg/dl	≥180 mg/dl
2. saat	≥145 mg/dl	≥165 mg/dl	≥155 mg/dl
3. saat	≥125 mg/dl	≥145 mg/dl	≥140 mg/dl

(ACOG 1994)

* Orijinal O’Sullivan değerleri

** National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 18: 1039-42

*** Carpenter ve Coustan’ın önerdiği düzeltilmiş değerler.

75 Gram OGTT

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1985 yılında önerilmiştir ve en sık Avrupa’da kullanılmaktadır. Bazı klinisyenler 75 gram OGTT’yi hem tarama hem de tanı testi olarak tek basamakta kullanmaktadır (62). 75 gramlık iki saatlik test 100 gramlık üç saatlik testten daha ekonomiktir (66). 75 gram OGTT’de açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra ADA’ya göre 75 gram glikoz içirilerek 1. ve 2. saatlerde tekrar kan şekere bakılmalıdır (64,65). WHO’ya göre ise 2. saat tekrar kan şekere bakılmalıdır. Eğer bakılan kan şekeri düzeylerinden bir veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulur (66). ADA’ya göre gebeler için uygulanan 75 gram OGTT’nin gebe olmayanlara uygulanandan farklı olarak 2. saat eşik değeri 140 mg/dl değil 155 mg/dl’dir. Bu 15 mg/dl’lik fark gebelikteki fizyolojik insülin direnci içindir. Bu değerler Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. 75 gram OGTT Tanı Kriterleri

Ölçüm Zamanı	75 gr. OGTT*	75 gr. OGTT**
Açlık	≥95 mg/dl	≥125 mg/dl
1. saat	≥180 mg/dl	
2. saat	≥155 mg/dl	≥200 mg*dl

* Fourth International Workshop/ADA (64,65)

** WHO (66)

2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Tedavi

Tedavinin ana amacı, glikoz seviyelerini gebelik için normal sınırlarda tutabilmektir. Sadece açlık kan şekeri değerlerinin değil postprandial glikoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), açlık kan şekeri 95 mg/dl, 1. saat tokluk kan şekeri 140 mg/dl veya 2. saat tokluk kan şekeri 120 mg/dl altında tutulamıyorsa insülin tedavisi önermektedir (16,11). Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

2.7.1. Diyet

Diyet ilk ve en önemli basamaktır. Diyet tedavisindeki amaç kan glikozunu kontrol altında tutarken, açlık ketozuna neden olmadan anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlayabilmektir. Fetal makrozomi ile postprandial kan şekeri seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (70). Gestasyonel diyabetes mellitusda postprandial hipergliseminin nedeni periferik insülin direnci ve azalmış insülin sekresyonudur. Postprandial glikoz öğündeki karbonhidrat içeriğine ve glikoz klirensinin etkinliğine bağlıdır. Buna göre eğer öğündeki karbonhidrat kısıtlanırsa yemek sonrası glikoz yükselmeleri de kısıtlanacaktır. Diyet tedavisi insüline karşı periferik cevabı güçlendirir (71). Diyetle maternal glikoz seviyelerinde 15–20 mg/dl düşüş beklenir. Hastaların diyetleri 3 ana 3 ara öğün şeklinde ayarlanır. Diyet; % 50–55 kompleks karbonhidrat, % 20-30 yağ ve % 20-30 protein içermelidir. Basit şekerler, kolesterol ve doğmuş yağlardan kaçınılmalıdır.

2.7.2. Egzersiz

Glisemik kontrolün sağlanmasında egzersizin çok önemli bir yeri vardır ve tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Egzersizle beraber diyet tedavisi alanlarda, yalnız diyet yapanlara göre daha düşük glikoz seviyeleri izlenir. Egzersizin glikoz seviyelerine etkisi yaklaşık 4 hafta sonra ortaya çıkar (11,20).

2.7.3. İnsülin

İnsülinin kimlere ne sıklıkla ve hangi dozda verileceği tartışma konusudur. İnsülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ki hedefler fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir. Hekimlerin yaklaşık % 93'ü diyet tedavisine rağmen açlık hiperglisemisi 105 mg/dl nin üzerinde seyreden gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlara insülin tedavisi başlamaktadır. Ancak son çalışmalar açlık glikoz değerinin 95 mg/dl üzerinde olduğu olgularda da insülin sekresyonunun az olduğunu ve daha sık fetal makrozomiyle karşılaşıldığını göstermiştir. İnsülin başlama eşik değeri 95 mg/dl olarak önerilmiştir. İnsülin, iyi bir glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra makrozomi ile ilişkili olduğu düşünülen lösin, serin, alanin gibi amino asitlerin yükselmesini de önler (44). Gestasyonel diyabetes mellituslu hastaların yaklaşık % 15'i diyet tedavisine uyulmasına rağmen yeterli glikoz kontrolü için insüline ihtiyaç duyarlar. gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glikoz düzeyinden sonra artış gösterdiği, açlık mı yoksa tokluk kan şekeri düzeylerinin mi daha prediktif olduğu net değildir (71,72). İnsülin başlama dozu gebenin o andaki kilosuna ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Genellikle 18. haftaya kadar 0.7 U/kg, 18–26 haftalar arası 0.8 U/kg, 26-36. haftalarda 0.9 U/kg ve 36-40. haftalar arasında 1 U/kg ile çarpılarak hesaplanır. Gebelerde insülin başlama dozları aşağıdaki Tablo 8'de sunulmuştur.

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

4'lü protokol: Bu rejimde hesaplanan günlük total kristalize insülin dozu 3 eşit parçaya bölünerek sabah, öğle, akşam öğünlerinden önce yapılmak üzere

ayarlanır. Akşam için hesaplanan NPH dozu gece yatarken yapılır. İnsülin tedavisi başlananlar genellikle her yemekten önce ve sonra olacak şekilde kan şekeri takibine alınırlar. Amaçlanan kan şekeri düzeyleri açlıkta 60–90 mg/dl ve ikinci saat toklukta 120 mg/dl'nin altıdır. Eğer bu değerler sağlanamazsa insülin dozu %10–15 arttırılır (71,72).

Son yıllarda oral antidiyabetiklerin de gebelikte kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda hipoglisemik ajanlara atfedilecek belirgin bir neonatal komplikasyona rastlanmamıştır (73,74). Ancak mevcut bilgi birikimi, gebelerde bu tür tedavi ajanlarının, insülinin yerini alarak rutin uygulanmalarının önerebileceği düzeyde değildir.

2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitusda Antenatal Takip

Gestasyonel diyabetes mellitus sınıf A1' de hastanın önemli bir hastalığı veya ölü doğum öyküsü, hipertansiyon, fetal gelişme geriliği gibi obstetrik risk faktörleri yoksa normal gebelik süreci gibi takip edilir. Gestasyonel diyabetes mellitus sınıf A2 grubu ise pregestasyonel diyabetikler gibi takip edilirler. Pregestasyonel diyabetli gebeler mümkünse prekonsepsiyonel dönemde değerlendirilmelidirler. Eğer hasta gebe kaldıktan sonra başvurdu ise ilk vizite detaylı sistemik muayene ile diyabete bağlı organ hasarlarının varlığı araştırılmalıdır. Oftalmolojik muayene ile retinopati, 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi ile böbreklerin durumu araştırılmalıdır. Beş yıldan fazla diyabeti olanlarda ve 30 yaşın üstündekilerde EKG ile kardiyolojik durum değerlendirilmelidir (11). İlk vizitte gebenin HbA1c düzeyine bakılmalıdır. HbA1c son 6–8 hafta içindeki ortalama kan glikoz düzeyini yansıttığı için kronik glisemik kontrolün en iyi göstergesidir. Özellikle HbA1c düzeyi erken gebelikte % 10 ve üzerinde ise fetal malformasyon riski % 23'e yükselmektedir. HbA1c düzeyleri 4-6 haftada bir tekrar edilmeli ve hastada sıkı glisemi kontrolü sağlanmalıdır. Tüm gebelere ilk trimesterde Ultrasonografi (USG) yapılarak CRL'ye göre gebelik haftaları hesaplanmalıdır. Böylelikle ilerleyen haftalarda ortaya çıkabilecek makrozomi ya da gelişme geriliği tanıları daha kesin konulabilmektedir. İkinci trimesterde 16-18. haftalarda maternal alfa-fetoprotein düzeyi bakılmalıdır. 18-22. haftalarda ikinci düzey USG ve fetal ekokardiyografi ile konjenital anomali

araştırması yapılmalıdır. Maternal alfa-fetoprotein düzeyleri diyabetik gebelerde düşük olabilir. Maternal diyabet tek başına down sendromu gibi kromozom anomalilerinin riskini artırmaz. Bu nedenle amniyosentez gibi invaziv girişim endikasyonları genel popülasyonla aynıdır. Üçüncü trimesterde glikoz kontrolünü izlemek ve preeklampsiyi değerlendirmek üzere haftalık muayene önerilir. Amniyotik sıvı hacmi, aşırı ve yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için 3–4 hafta aralıklarla ultrasonografi uygulanır. Bu gebelerde fetal ölüm riski arttığı için 26-32. haftalarda fetal durumun takibi için haftalık kontroller yapılır. Eğer hastanın glisemi kontrolü kötü, nefropati veya hipertansiyon gibi komplikasyonlar varsa haftada iki kez non stres test (NST), haftalık kontraksiyon stres test (CST) veya haftalık biyofizik profil takibi önerilir (11). Hospitalizasyon diyabeti kontrol altında olmayan ve hipertansiyonu olan kadınlara önerilir (11).

2.9. Doğum Zamanlaması ve Yönetimi

Herhangi bir maternal ya da fetal endikasyon olmadığı sürece eğer glisemi kontrolü iyiye diyabetik gebeleri 40. haftadan önce doğurtma endikasyonu yoktur.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Anabilim Dalımız gebe polikliniğine 11–14. gebelik haftaları arasında birinci trimester taraması için başvuran, çalışmaya katılmaya gönüllü gebeler üzerinde uygulandı. 489/2012 sayılı etik kurul onayı bulunan çalışmamız için 2010.114.002 numaralı proje oluşturuldu ve bu proje K.T.Ü. Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Destek Birimi tarafından desteklendi.

Hasta Seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Gebe izlem polikliniğine başvuran 11–14. gebelik haftaları arasındaki gebelerin detaylı obstetrik ve tıbbi özgeçmişleri alındı. Boy, kilo ve tansiyonları ölçülerek not edildi. Muayeneleri yapıldı. Gebelik haftaları, abdominal ultrasonografi kullanılarak fetal baş popo mesafesi ile teyit edildi. Anamnez, muayene ve ultrasonografik değerlendirme sonucunda;

Pregestasyonel diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi, kalıtsal trombofili, polikistik over sendromu, çoğul gebelik, IVF ile gebelik ve rutin idrar analizinde glukozüri saptanmayanlar ve öyküsünde gestasyonel diyabet, tekrarlayan gebelik kaybı, steroid kullanımı ve anöploidili doğum, birinci derece akrabalarda diyabetes mellitus bulunmayan tüm gebeler çalışmaya aday olarak kabul edildi. Aday olarak kabul edilen ve fetal baş popo mesafesi 45-84 mm, gebelik haftası 11-13 hafta 6 gün arası olan tüm gebeler çalışma hakkında bilgilendirildi. Katılmaya gönüllü gebelerden onamları alınarak çalışmaya başlandı.

Çalışma Protokolü ve Yönetim

Gebelerden başvuru sırasında günün herhangi bir saatinde aç-tok olduğuna bakılmaksızın BAP araştırma Fonundan temin edilen ve (500 gramlık toz glikoz, 500 adet) Biyokimya Anabilim Dalımızca hazırlanmış 50 gram glikoz 300 ml su içerisinde oral olarak verildi. 1 saat sonra glikoz, PAPPa ve free BHCG değeri ölçümü için kan örnekleri alındı. Tüm katılımcıları birinci trimester taramadaki NT ölçümleri ve midtrimester fetal anomali taraması amaçlı detaylı ultrasonografik incelemeleri hastanemiz perinatoloji ünitesinde yapıldı. Kombine taramada risk artışı

saptanan, koryon villus biyopsisi, amniyosentez, kordosentez yapılan ve fetal anomali saptanan gebeler çalışmadan çıkarıldı. 50 gram glikoz yükleme sonuçlarına bakılmaksızın 24-28. gebelik haftaları arasında, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı koymak amaçlı 100 gram glikoz yükleme testi yapıldı. Bu testten 3 gün önce karbonhidrattan zengin diyet uygulandı. 8-12 saat gece açlığını takiben gebenin açlık kan glikozu için kan örneği alındı. 300 ml su içerisine 100 gram glikoz katılıp içirildikten sonra hastanın test süresince oturur durumda olması sağlandı ve ardından 1, 2 ve 3. saatlerde kan şekerleri ölçüldü. 0.saat 95, 1.saat 180, 2.saat 155, 3.saat 140 değerlerinden iki değer yüksekliği mevcut ise gestasyonel diyabet olarak kabul edildi.

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebeler Endokrinoloji Bilim Dalı ile konsülte edildi. Vücut kitle indeksi değerlerine göre diyet başlandı. İki haftalık diyet sonrası açlık kan şekeri 105 mg/dl veya 2. saat tokluk kan şekeri 130 mg/dl üzerinde olanlarda diyet ile regüle olmayan gestasyonel diyabet varlığı kabul edildi ve bu hastalar kan şekeri regülasyonu sağlamak için hastaneye yatırılarak insülin başlandı. İnsülin tedavisi için eğitim verilen ve glisemi kontrolü sağlananlar ayaktan takibe alındı. Bu hastalarda doğum 39. gebelik haftasının tamamlanmasından sonra elektif olarak planlandı.

Tüm olgularda maternal ve fetal komplikasyonların varlığı araştırıldı. Preeklampsi, erken membran rüptürü, erken doğum, makrozomi (4000 gram ve üzeri olan doğum), doğum sırasında vakum veya forceps kullanım ihtiyacı, postpartum kanama, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, fetal hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar izlendi ve kayıt altına alındı.

İstatistiksel Analiz

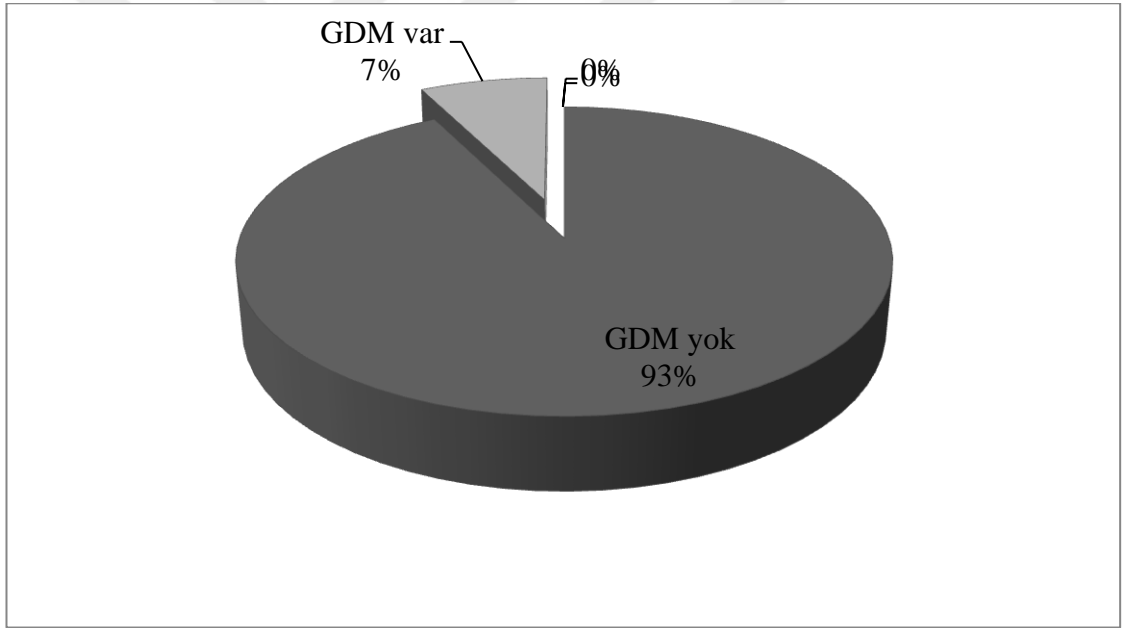
İstatistiksel analiz için SPSS 21 programı kullanıldı. Demografik özelliklere yönelik veriler için yüzde ve frekans analizleri yapıldı. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında independent T testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Yine, birinci ve ikinci trimester tarama ve tanı testlerinin gestasyonel diyabet tanısındaki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif belirleyici oranları ve ROC eğrileri çalışmada bildirildi.

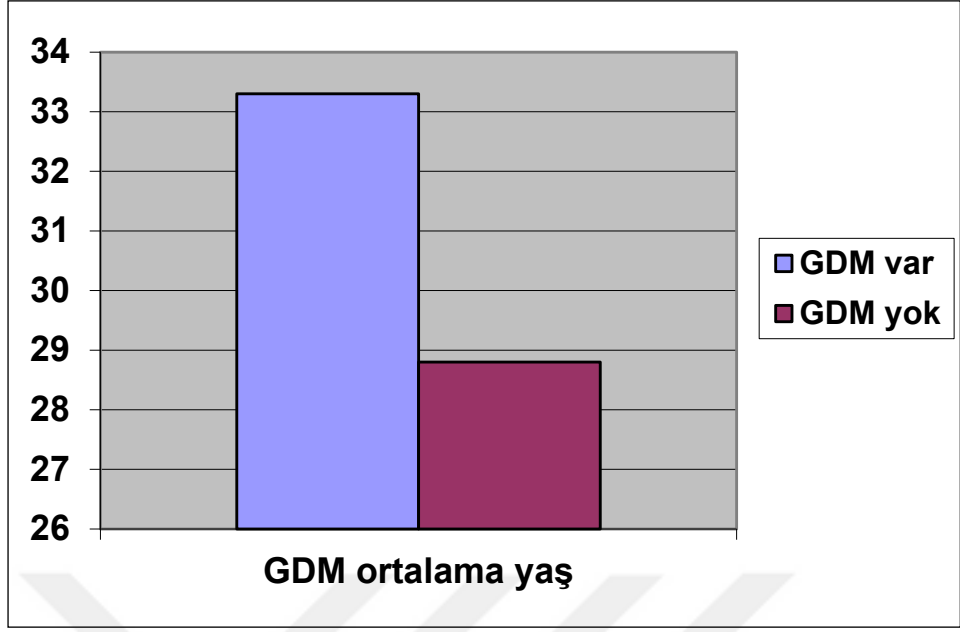


4. BULGULAR

Çalışma sonunda toplam 454 gebe son analizle değerlendirildi. 100 gram glikoz yükleme testi sonucunda 420 (% 92.5) olguda gestasyonel diyabet saptanmazken, 34 (%7.5) olguda bu testteki 2 değer yüksekliği nedeniyle gestasyonel diyabet tanısı konuldu. Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin yaş ortalaması 33.3 ± 5.29 iken, gestasyonel diyabet gelişmeyen 420 gebenin yaş ortalaması 28.8 ± 5.34 idi. Yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı koyulan gebelerin ortalama kilosu 72.8 ± 8 kg, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almayan gebelerin ortalama kilosu ise 62.8 ± 6.5 kg bulundu ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).



Grafik 1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Saptanan Hasta Sayısı 34, Saptanmayan Hasta Sayısı 420, GDM Oranı: %7 Olarak Bulundu



Grafik 2. GDM Saptanan Gebelerin Ortalama Yaşı 33.3 ± 5.29 , Saptanmayaların Ortalama Yaşı 28.8 ± 5.34 ($p < 0.05$)

Tüm olguların gravidası minimum 1 iken maximum 8 idi, gestasyonel diyabetes mellitus olmayanların medyan gravidası 2 iken, gestasyonel diyabetes mellitus olanların medyan değeri 3 idi. Gestasyonel diyabetes mellitus olan hastaların 5 tanesinin gravidası 1 (% 14), 10 tanesinin gravidası 2 (% 29), 6 tanesinin gravidası 3 (% 17.6), 5 tanesinin gravidası 4 (% 23.5), 3 tanesinin gravidası 5 (% 8.8) ve 2 kişinin gravidası 6 (% 5.9) idi.

Tüm olguların paritesi minimum 0, maximum 6 idi. gestasyonel diyabetes mellitus olmayanların medyan paritesi 0 ve gestasyonel diyabetes mellitus olanların medyan paritesi 1 idi. Gestasyonel diyabetes mellitus olan hastaların 7 tanesinin paritesi 0 (% 20.6), 11 tanesinin paritesi 1 (% 32.4), 7 tanesinin paritesi 2 (% 20.6), 7 tanesinin paritesi 3 (% 20.6), 2 tanesinin paritesi 4 (% 5.9) idi. Parite sayısı ile gestasyonel diyabetes mellitus arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Tüm olguların abortus sayısı minimum 0 maximum 4 idi. Her iki gruptaki gebelerin medyan abortus değeri 0 idi. Tüm olguların D&C sayısı minimum 0 maximum 2 idi. Yine her iki gruptaki gebelerin medyan D&C değeri 0 idi.

Gestasyonel diyabetes mellitus olmayanların kombine tarama testindeki ortalama CRL uzunluğu 62.80 ± 9.89 iken gestasyonel diyabetes mellitus olanlarınkı ise 62.59 ± 10.88 idi. Gestasyonel diyabetes mellitus olmayanların fetal doğum

ağırlığı ortalama 3220.5±555.21 gram iken gestasyonel diyabetes mellitus olanları ise 3381.76±857.54 gram idi. Gestasyonel diyabetes mellitus olmayanların doğum sırasındaki gebelik haftası ortalama 38 hafta 2 gün iken, gestasyonel diyabetes mellitus olanları ise 37 hafta 2 gün idi. Ancak gestasyonel diyabetes mellitus olanlarla olmayanların yenidoğan doğum ağırlığı, CRL ve doğum haftası istatistiki olarak farklı değildi.

Tablo 5. Gebelerin Demografik Verileri

	Gestasyonel Diyabetli Olgular (n=34)	Non-Diyabetik (n=420)	p
Yaş	33.38±5.29	28.84±5.34	0.001
Kilo (kg)	72.81±8.08	62.87±6.5	0.001
Gravida	3 (1-6)	2 (1-8)	n.s.
Parite	1 (0-4)	2 (0-6)	n.s.
Abortus	0 (0-2)	0 (0-4)	n.s.
D&C	0	0 (0-2)	n.s.
Gebelik süresi	37 hft 2 gün	38 hf 3gün	n.s.

Not: Ortalamalar ± standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

Toplam 5 (% 1,1) olguda preeklampsi gelişti. 5 hastada gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta idi.

Toplam 10 (% 2,2) hastada polihidramnion saptandı. Bu olguların 6 (% 17,6) tanesi gestasyonel diyabetes mellitus olan, 4 (%1) tanesi ise gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta idi (p<0.05).

Toplam 48 (% 10,6) olguda erken doğum oluştu. Erken doğum olgularının dağılımı gestasyonel diyabetes mellitus olan 34 hastanın 5 tanesinde (% 14,7) ve gestasyonel diyabetes mellitus olmayan 420 hastanın 43 tanesinde (% 10,2) şeklinde idi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Toplam 28 (% 6,2) olguda gebelik erken membran rüptürü ile komplike oldu. Erken membran rüptürü olgularının dağılımı gestasyonel diyabetes mellitus pozitif olan 34 hastanın 3 tanesinde (% 8,8) ve gestasyonel diyabetes mellitus olmayan 420 hastanın 25 tanesinde (% 6) şeklindeydi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7 (% 1,5) hastada postpartum kanama gelişti. Bu hastaların birinde (% 2,9) gestasyonel diyabet varken ve 6 tanesinde (% 1,4) gestasyonel diyabet yoktu. Postpartum kanama oranları her iki grupta benzerdi.

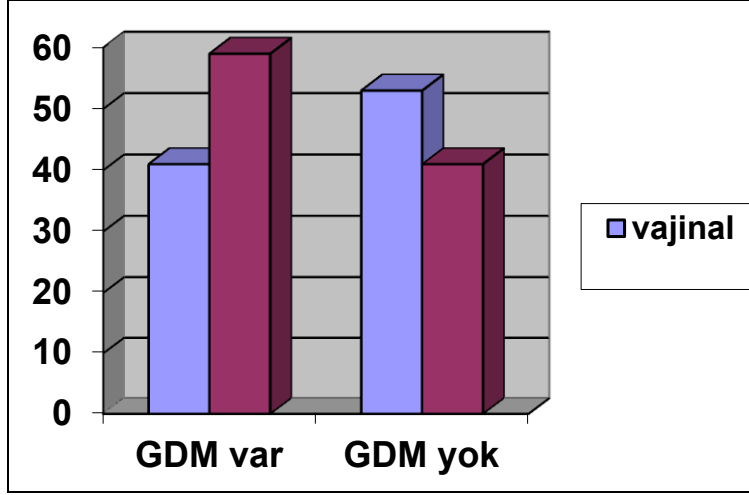
23 (% 5,1) olguda makrozomi saptandı. 9 (% 26,5) olgu gestasyonel diyabetes mellitus grubunda, 14 (% 3,3) olgu ise gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta idi. Gestasyonel diyabetes mellitus grubunda makrozomi görülme oranı anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Sadece 1 olguda omuz distosisi oluştu. Bu olguda gestasyonel diyabet tanısı almamıştı. Hiçbir olguda vakum veya forseps ile doğum gereksinimi olmadı.

Tablo 6. Maternal Komplikasyonlar

	Gestasyonel Diyabetli Olgular (n=34)	Non-Diyabetik Olgular (n=420)	P
Preeklampsi	0	5(%1)	n.s.
Polihidroamniyoz	6 (%17.6)	4(%1)	0.001
Erken doğum	5 (%14.7)	43(%10.2)	n.s.
Erken membran rüptürü	3 (%8.8)	25 (%6)	n.s.
Postpartum kanama	1(%2.9)	6 (%1.4)	n.s.
Makrozomi	9 (%26.5)	14(%3.3)	0.001
Omuz distosisi	0	1(%0.2)	n.s.

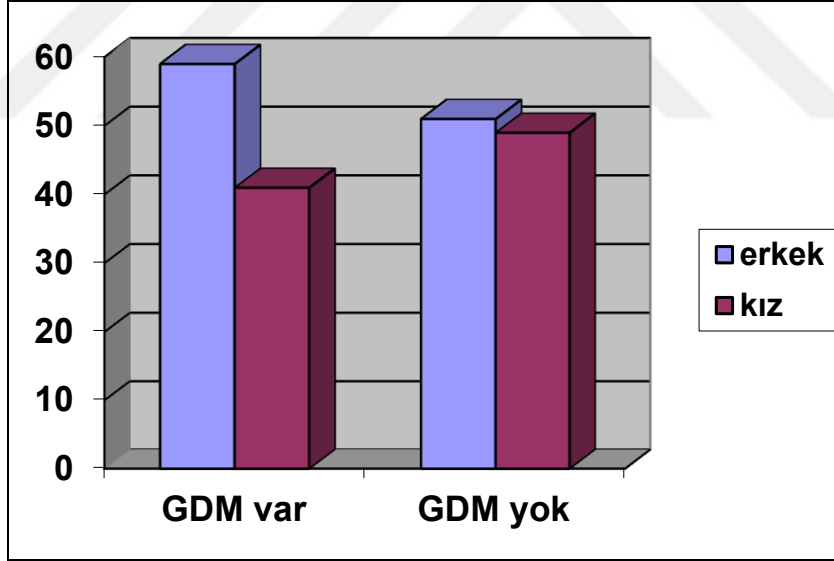
Not: Ortalamalar \pm standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

Doğum 235 olguda vajinal (% 51,8) ve 219 (% 48,2) olguda sezaryen yolu ile gerçekleşti. Gestasyonel diyabet olgularında sezaryenle doğum oranı % 58,8 vajinal doğum oranı ise % 41,2 idi. Gestasyonel diyabet olmayan grupta ise bu oranlar sırası ile % 47,4 ve % 52,6 idi. Her iki grupta doğum şekli anlamlı farklılık göstermedi.



Grafik 3. Olguların Doğum Şekilleri

Fetal cinsiyet araştırıldı. 222 fetusta kız, 232 tanesinde erkek şeklinde idi. Gestasyonel diyabetes mellitus grubunda fetal cinsiyet % 58,8 oranında erkek iken gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta bu oran % 50,5 idi.



Grafik 4. Fetal Cinsiyet Oranları

56 (% 12,3) yenidoğanda doğumdan hemen sonra serbest akışlı oksijen ihtiyacı oluştu. Bunların 6'sı (% 17,6) gestasyonel diyabetes mellitus olan grupta iken 50 (% 11,9) tanesi gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta idi. Yenidoğanda oksijen ihtiyacı oluşması her iki grupta benzerdi.

11 (% 2,4) olguda RDS gelişti. Bunların 2'si (% 5.9) gestasyonel diyabetes mellitus olan grupta iken 9 (% 2.1) tanesi gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta idi. Yenidoğanın RDS gelişimi açısından her iki grupta bir fark saptanmadı.

Toplam 34 (% 7.7) yenidoğanda yoğun bakım gereksinimi oluştu. Gestasyonel diyabetes mellitus olan annelerin yenidoğanlarında yoğun bakım gereksinim oranı % 17,6 (6 olgu) iken gestasyonel diyabetes mellitus olmayan annelerin yenidoğanlarında bu oran % 11,9 (28 olgu) idi. Gestasyonel diyabetes mellitus grubunda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı anlamlı derecede yüksek idi. (p<0.05)

Gestasyonel diyabetes mellitus olmayan 420 hastadan 1 olguda intrauterin dönemde 2 olguda ise yenidoğan döneminde fetüs ve yenidoğan kaybı gerçekleşti. Gestasyonel diyabetes mellitus olan 34 olgunun 3 (% 8.8) tanesinde yenidoğanda metabolik komplikasyon oluştu.

Tablo 7. Yenidoğan Komplikasyonları

	Gestasyonel Diyabetli Olgular (n=34)	Non-Diyabetik Olgular (n=420)	p
Yenidoğan ağırlık (g.)	3381.7±857.5	3220.5±555.2	n.s.
Yenidoğan Oksijen İhtiyacı	6 (% 17.6)	50(% 11.9)	n.s.
RDS	2 (%5.9)	9(%2.1)	n.s.
YYBİ	6 (% 17.6)	28 (% 11.9)	n.s.
Perinatal kayıp	0	3 (%0.7)	n.s.
Metabolik komplikasyon	3 (%8.8)	0	0.001

Not: Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellituslu ve nondiyabetik gebelerin birinci trimester 50 gram glikoz yükleme sonrası 1. saat kan glikoz düzeyi ve 24-28. haftalar arasında yapılan 100 gram glikoz yükleme sırasında elde edilen açlık, 1.saat, 2.saat ve 3.saat kan glikoz düzeyleri ortalamaları tablo 8 sunulmuştur.

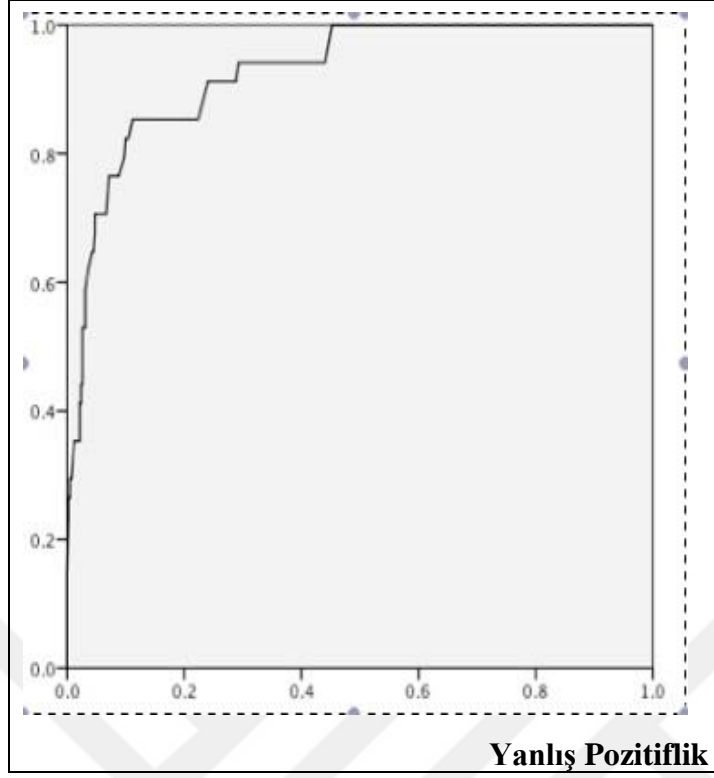
Tablo 8. Glikoz Yükleme Testi Sonuçları

Kan glikoz (mg/dl)	Gestasyonel Diyabetli Olgular (n=34)	Non-Diyabetik Olgular (n=420)	P
11-14 hafta 1.saat-50g	169.5±28.95	113.52±24.19	0.001
24-28 hafta açlık-100g	108.32±22.75	88.82±11.22	0.001
24-28 hafta 1.saat-100g	188.41±30.97	124.04±23.07	0.001
24-28 hafta 2.saat-100g	186.85±32.59	121.34±17.43	0.001
24-28 hafta 3.saat-100g	166.12±37.27	115.76±19.54	0.001

Not: Ortalamalar ±standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan 34 olgunun birinci trimesterdeki 50 gram glikoz yükleme sonrası 1.saat kan glikoz düzeyi ortalaması 169.5±28.95 mg/dl idi. Bu değer nondiyabetik olgularda ise 113.52±24.19 mg/dl idi. İki grup karşılaştırıldığında birinci trimesterdeki 50 gram glikoz yükleme sonrası 1.saat kan glikoz düzeyi gestasyonel diyabet olgularında anlamlı derecede yüksekti. (p<0.001)

ROC analizi yaparak eğri altında kalan alanı 0.927 olarak hesapladık (grafik 5). Birinci trimesterde 50 gram glikoz yükleme testi, gestasyonel diyabetli olguları p<0.001 anlamlılık derecesinde ayırt edilebilmekteydi (Tablo 9).



Grafik 5. ROC Eğrisi

Tablo 9. 11-14 Hafta 50 Gram Glikoz Yükleme Testi ROC Analizi

Eğri altında kalan alan	p	%95 Güven aralığı
0.927	0.001	0.886-0.968

1. trimesterde 50 gram glikoz yükleme testi ile gestasyonel diyabet taraması için en iyi eşik değeri 143 mg/dl olarak hesapladık. Bu değerde duyarlılık % 85, yanlış pozitiflik ise % 11 idi.

5. TARTIŞMA

Gebelikte görülen diyabetin % 90'ına yakın bir kısmının gestasyonel diyabetes mellitus olması ve perinatal morbiditeyi önemli derecede etkileyebilmesi nedeniyle gestasyonel diyabet önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelik sırasında gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konularak, kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesiyle fetusta ortaya çıkabilecek fetal makrozomi ve buna bağlı olarak gelişebilecek omuz distosisi, doğum travması, sezaryen sıklığında artış oranı azaltılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde ortaya çıkan hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar büyük ölçüde önlenip, maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Avustralyalı gebe kadınlarda karbonhidrat intoleransı çalışması (ACHOİS: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) ve hiperglisemi ve gebelik sonuçları (HAPO: Hyperglycaemia and Pregnancy outcome) çalışmalarında universal bir tarama oluşturulmuştur. HAPO çalışmasının sonuçları 28.haftada yapılan OGTT ile gebelik sonuçlarının arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiştir. İngiltere'de son zamanlarda pek çok merkez, belirlenen risk faktörlerine sahip gebelere tarama yapmaktadır (75,76).

Tarama şekline ve tanı kriterlerine bağlı olarak tüm gebeliklerin % 1-14'ünde saptanan gestasyonel diyabetes mellitus gebelerde en sık görülen metabolizma bozukluğudur (77,78). Gestasyonel diyabetes mellitus yaygınlığı toplumdan topluma farklılık gösterir ve o toplumdaki alta yatan diyabet sıklığını yansıtır. Yalçın ve arkadaşlarının 1996 yılında Ankara Zekai Tahir Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada gestasyonel diyabetes mellitus sıklığını % 6,6 olarak bulmuşlardır. Biz çalışmamızda iki yıllık tarama sonucunda gestasyonel diyabetes mellitus sıklığı % 7,5 olarak bulduk (78). Çalışmamızın bölgemizdeki gestasyonel diyabetes mellitus oranı hakkında bilgi verebileceğini düşünmekteyiz.

Bu tezde amacımız gestasyonel diyabetin erkenden saptanıp tedavi altına alınmak suretiyle fetal ve maternal morbiditenin en aza indirilmesidir. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve aile hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikâyesi olanlar tanısız 3 saatlik 100 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne yönlendiriliyordu.

Ancak bu şekilde hikâyeye dayalı tarama ile gestasyonel diyabetes mellitusluların % 50 si tanınabiliyordu.

Günümüzde gestasyonel diyabetes mellitus taraması iki metotla yapılmaktadır. Bunlar iki adım ve tek adım testleri olarak adlandırılır. İki adım testinde ilk adım olarak tarama amaçlı 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gram glikoz challenge test (GCT) yapılır ve kan glikozu 140 mg/dl üzerinde olanlara tanı testi olan 100 gram OGTT testi yapılır.

Tek adım metodunda ise tüm hastalara hem tarama hem tanı testi olan 75 gram OGTT yapılır. Ancak çoğu hastanın 75 gr OGTT testine toleransı düşüktür. Ayrıca ilk vizitte HbA1c ve kan glikozu bakılabilir, HbA1c > 6,5 veya kan glikozu > 126 mg/dl ise tanı testleri yapılmalıdır.

O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 gram yükleme testini ortaya attılar (19, 32, 66). 1990 yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gram glikoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Testin 24-28'inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve HPL'e bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşık hale gelmesidir. ADA ve ACOG ise düşük riskli kadınların gebelikte diyabet taraması açısından atlanabileceğini ancak yine de tüm gebelerin gestasyonel diyabet açısından rutin olarak 24-28. gestasyonel haftalar arasında önce 50 gram oral glikoz yükleme testi ile ardından 140 mg/dl üzerinde çıkan hastalara 100 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önermektedir (49). Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı 100 gram veya 75 gram OGTT kullanılarak konulur. 4. Uluslararası Workshop konferansında 3 saatlik 100 gram OGTT' nin kullanılması kabul edilmiş. WHO ise tarama ve tanı testi olan 2 saatlik 75 gram OGTT'ni kabul etmiştir.

Tüm dünyada gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı artmaktadır. İleri anne yaşı ve yüksek vücut kitle indexi (VKİ) gestasyonel diyabetes mellitus için bilinen risk faktörleridir (79,80).

Bizim çalışmamızda da gestasyonel diyabetes mellitus tanısı koyulan gebelerin ortalama kilosu 72.8 ± 8 kg, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan gebelerin ortalama kilosu ise 62.8 ± 6.5 kg bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p < 0.05$)

Dornhorst ve Rossi'nin 1998 yılındaki çalışmalarında yaş değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda grupları yaş açısından karşılaştırdığımızda tarama testi negatif bulunan hastaların istatistiksel olarak, gestasyonel diyabetes mellitus grubuna göre daha genç oldukları izlendi ($p<0,05$). Bu bulgu ileri yaşın gestasyonel diyabetes mellitus açısından bir risk faktörü olduğunu doğruluyordu (81). Ayrıca gravida ve paritede gestasyonel diyabetes mellitus saptanan hastalarda daha fazla sayıda bulundu ve bu bulgularda istatistikî olarak anlamlı bulundu. Gravida ve paritenin yaşla ilişkili olduğu düşünüldü.

2000–2006 yılları arasında 9 ülke, 15 merkezli HAPO çalışmasında yüksek kan şekeri seviyeleri ile artmış gebelik riskleri doğrudan bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca gestasyonel diyabetes mellitus ile direkt ilişkili komplikasyonlar; ileri doğum ağırlığı (LGA), ilk sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi, indirekt gelişen komplikasyonlar; prematür doğum, omuz distozisi veya doğum yaralanmaları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsi olarak saptanmıştır.

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000–4500 gram üzerindeki fetusu tanımlar. Gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde makrozomi insidansı (yenidoğan doğum ağırlığı 4000 gram) % 16–29 arasında değişirken bu oran gestasyonel diyabetes mellitus olmayanlarda % 10'dur. Diğer yandan makrozomiden sorumlu tek faktör gestasyonel diyabetes mellitus değildir. Spellacy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 4500 gram üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece % 5'inde gestasyonel diyabetes mellitus olduğunu bulurken, başka çalışmalarda da 4000 gram üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece % 10'da gestasyonel diyabetes mellitus olduğu ortaya çıkmıştır (82).

Casey ve arkadaşları makrozomilerin en fazla % 12'sinin gestasyonel diyabetes mellitus açıklanabileceğini ve makrozominin geri kalan sebeplerinin annenin yaşı, paritesi ve ağırlığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (83). Ayrıca Jaroslaw ve arkadaşları gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış olan ve olmayan gebelerde yaptıkları bir çalışmada neonatal doğum ağırlıklarını ve makrozomi oranlarını benzer bulmuşlardır (84). Çalışmamızda makrozomi açısından karşılaştırıldığında gestasyonel diyabetes mellitus olan hastalarda makrozomi oranı

gestasyonel diyabetes mellitus olmayanlara göre yüksek bulundu ve bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızda gruplar doğum şekillerine göre karşılaştırıldığında gestasyonel diyabetes mellitusu olan hastaların çoğunlukla sezaryen ile (% 58,8), gestasyonel diyabetes mellitus olmayan hastaların ise çoğunlukla vajinal yolla (% 52,6) doğum yaptığı görüldü. Ancak elde edilen veriler doğrultusunda grupların doğum şekli açısından aralarında herhangi bir istatistiksel fark izlenmedi. Naylor ve arkadaşları normal ve gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlardaki sezaryen oranının sırasıyla % 20 ve % 30 olduğunu bildirmiştir (85).

Diyabete bağlı komplikasyonlardan bağımsız olarak Monique M.Hedderson ve arkadaşları değişik derecelerdeki glikoz intoleransını spontan erken doğumla ilişkili bulmuştur. Çalışmamızdaki toplam 454 hastanın 48 tanesinde erken doğum meydana geldi ancak bunlardan gestasyonel diyabetes mellitus olan 34 hastanın 5 tanesinde (% 14,7) ve gestasyonel diyabetes mellitus olmayan 420 hastanın 43 tanesinde (% 10,2) erken doğum gözlemlendi ve aralarında herhangi bir istatistiksel fark izlenmedi. Bunda multidisipliner bir hastane olmamız, düzenli antenatal takip ve gestasyonel diyabetes mellitusda diyabet takibini iyi yapmamız rol oynamış olabilir (86).

Birçok çalışmada değişik derecedeki insülin direnci ve glikoz intoleransının gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularının patogeneğinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. White sınıflamasındaki klas B diyabetikler, diyabeti olmayanlarla benzer riske sahipken klas D, F, R de hipertansif komplikasyonlar artmıştır (75,76). Ancak bizim çalışmamızda gestasyonel diyabetes mellitus olmayan 5 hastada preeklampsi saptanırken gestasyonel diyabetes mellitus olanlarda preeklampsi saptanmadı, ayrıca tüm hastalar arasında preeklampsi oranı % 1,1 iken gestasyonel diyabetes mellitus olmayanlarda % 1,2 bulundu, bu anlamlı bulunmadı. Bunun nedenini preeklampsinin gestasyonel diyabetes mellitusa bağlı nefropati ve kronik hipertansiyon birlikteliği ile riskinin % 60 artmasına ve bizim çalışmamıza pregestasyonel diyabetes mellitus olan, önceki gebeliğinde gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olan ve kronik hipertansiyonu olan gebeleri almamıza bağladık (24).

Polihidroamniyoz sıklığına göre değerlendirildiğinde gestasyonel diyabetes mellitusu olan hastalarda polihidramniyoz istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık saptandı ($p<0,05$) ve polihidroamniyozda preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablasyo plasenta riskini artırır (87).

Omuz distosisi ve gestasyonel diyabetes mellitus araştırıldı, bunun sonucunda çalışmaya katılan toplam 454 hastanın sadece 1 tanesinde omuz distosisi izlendi ve bu hastanında gestasyonel diyabetes mellitus yoktu. Normal gebelerde % 0,3-% 0,5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2–4 kat daha fazladır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 gram üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diyabet mevcutsa 4000 gram üzerindeki her 250 gram için risk 5 kat daha artmaktadır (88). Çalışmamızda omuz distosisi olmaması sıkı glisemik kontrol ile fetal makrozominin önlenmesine bağlı olabilir.

Yenidoğan kilosu bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Makrozomi multifaktöriyel etkilerle ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada, diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, 50 gram tarama testi ve 100 gram OGTT karşılaştırılmış ve 50 gram tarama testi yüksek, 100 gram OGTT'si normal olgularda makrozomik fetus doğurma ihtimali, 50 gram tarama testi sonucu normal olan gebelere göre yüksek bulunmuştur (89). Çalışmamızda yenidoğan kilolarında fark bulunmaması sıkı glisemik kontrol ile fetal makrozominin önlenmesine bağlı olabilir.

Ayrıca gestasyonel diyabetes mellitus olanlarla olmayanların doğum, CRL ve doğum haftası karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı. İlk trimesterde bakılan CRL'ler arasında anlamlı fark olmaması fetal makrozominin 20. gestasyonel haftadan itibaren oluşması ve zaten makrozomik bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sisteminin aşırı gelişmeden etkilenmemesine bağlıdır (37).

Yenidoğanın komplikasyonlarından olan RDS tarandı ve istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). İntrauterin ex fetus, ex yenidoğan, doğum sonrası bebekte oksijen ihtiyacı, postpartum kanama ile gestasyonel diyabetes mellitus ilişkisi araştırıldı ancak sonuçlar anlamlı bulunmadı.

Diyabetli annelerin bebeklerinde %25–40 kadarında yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Doğumdan sonra transplasental glikoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkar (48,49). Hipoglisemik bebekler letarjik görünümde ve bu

bebeklerde apne, siyanoz, konvülsiyon, koma ve beyin hasarı olabileceği için kan şekeri yakından takip edilmelidir. Bizde çalışmamızda metabolik komplikasyon olarak hipoglisemiyi araştırdık ve bunun sonucunda gestasyonel diyabetes mellitus olmayan grupta metabolik komplikasyon izlenmezken gestasyonel diyabetes mellitus pozitif olan grupta metabolik komplikasyon yüzdesi % 8,8 olarak bulundu ve bu istatistiki olarak anlamlı idi.

Gruplar arasında yenidoğan yoğun bakıma sevk oranları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p<0.05$). Yakın zamanda RDS diyabetik anne bebeklerindeki en yaygın görülen hastalıktı. Günümüzde insidansı % 31'lerden % 3'lere inmiştir ancak yine de diyabetik anne bebeklerinde 5–6 kat daha sıktır (88).



6. SONUÇ

Bu çalışma ile gebelikte birinci trimesterde, 11–14. gebelik haftaları arasında, 50 gram glikoz yükleme testinin gestasyonel diyabetes mellitus taraması amacıyla kullanılabilirliğini gösterdik. Bu haftalarda, yükleme sonrası 1. saat kan glikoz eşik değeri 143 mg/dl alınırsa % 11 yanlış pozitiflik ve % 85 duyarlılıkla gestasyonel diyabet olguları yakalanabilmektedir. Bu oranlar rutin uygulanan 24–28. gebelik haftaları arası 50 gram yükleme testi sonuçları ile benzerdir.

11–14. haftalar arasında birinci trimester kombine testi ile birlikte 50 gram glikoz yükleme testi yapılması, gestasyonel diyabet olgularının erken gebelik haftalarında tanınmasına, bu olguların yönetiminin planlanmasına, maternal ve perinatal risklerin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005
2. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care. 1998; 21 Suppl 2:B1.
3. Kuhl C: Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. Acta Endocrinol. 79,709, 1995.
4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 16;352:2477-86. 2005.
5. Langer, O, Yogev, Y, Most, O, Xenakis, EM: Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol. 192:989. 2005.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Washington DC: ACOG;2001: ACOG Practice Bulletin Number 30
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006; 29:49-55.
8. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds: Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004.
9. 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. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies:326-337,2003.
10. Metin A, Göksun A., Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları. 2.baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331,2003.
11. Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange: 567-618, 2001.
12. Amankwah, KS, Prentice, RL, Fleury, RJ. The incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol. 49:497,1977.
13. Hadden, DR: Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. Diabetes, 34 Suppl 2:8, 1985.

14. Carpenter, MW, Coustan, DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 144:768, 1982.
15. Silverman BL: Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*;40(2):121-125,1991.
16. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets.* 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers:1-61, 2004.
17. Freinkel N: Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 29:1023-1035, 1980.
18. 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.* 304:1331-1334,1981.
19. William N. Spellacy. *Diabetes Mellitus ve Gebelik.* Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, yedinci edisyon, bölüm 21, sayfa 343-350, 2010.
20. İsmail D, Özlem Ö: *Diabetes Mellitus ve Gebelik.* Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006.
21. Kohner EM, Porta M: Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol*, 1:45-54, 1991.
22. Rreece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ: Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvasculer disease (White's classes B to FR) versus nondiabetic controls. *Am J Perinatol.* 15:549-555,1998.
23. Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al; Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 27:84-87, 2004.
24. Garner PR, D'Alton ME et al: Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 163:505, 1990.
25. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely: Hypertension in Pregnancy. A manifest of the insülin resistance syndrome? *Hypertension*, 37:232-239, 2001.
26. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 182:901, 2000.
27. IF Casson, CA Clarke et al: Outcomes of pregnancy in insülin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ.* 315:275-278, 1997.

28. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*, 89:1217-1220, 2003.
29. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care*, 27: 2819-2823, 2004.
30. Reece AE. Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin. Obstet And Gynecology*,;43(1):32-45, 2000.
31. Grene MF. First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *BMJ*. 289:345-346, 1984.
32. Schaefer –Graf UM et al: 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*. 182:313, 2000.
33. Grene MF: Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinaol*. 20:533-547, 1993.
34. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx: Fetal cardiac performance in uncomplicated and well controlled maternal type1 diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 17: 311, 2001.
35. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician*. 64(1): 169-70, 2001.
36. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*, 15:1251, 1992.
37. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 7:292, 1998.
38. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al: Maternal postprandial glucose evels and infant birth weight: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 164:103-111, 1991.
39. Paretti E, Mecaci F, Papini M, et al: Third-trimester maternal glucose levels from iurnal profiles in nondiabetic pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal Growth. *Diabetes Care*, 24:1319-1323, 2001.
40. Pedersen J: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 16:330, 1954.
41. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, et al: Class A1 gestational diabetes: A meaningful diagnosis? *Obstet Gynecol*. 82:260, 1993.

42. Johnstone FD, Nasrat AA, Prescott RJ, The effect of established and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 97:1009, 1990.
43. Philipps AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR: Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res.*16: 653, 1982.
44. Susa J B, Gruppuso PA, Widness JA et al: Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal substrates, hormones and hepatic enzymes. *Am J Obstet Gynecol.*150:475, 1984.
45. Lawrence GF, Brown VA, Parsons RJ, Cooke ID: Feto-maternal consequences of highdose glucose infusion during labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 89: 27, 1982.
46. Moore TR: A comprassion of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:641, 2002.
47. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, et al: Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers. Predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol.* 163:898, 1990.
48. Simmons D, Thompson CF, Conroy C: Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 17:830, 2000.
49. Rosenn, B, Miodovnik, M, Tsang, R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications fort he prticing pediatrician. *Pediatr Ann.* 25:215, 1996.
50. Tsang, RC, Strub, R, Brown, DR, et al. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatrics*, 89:115, 1976.
51. Ecker, JL, Greene, MF. Gestational diabetes--setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med.* 358:2061, 2008.
52. Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract* 1993; 37: 277-83.
53. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 894-912.
54. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-11.

55. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 455-60.
56. Carr S, Coustan DR, Martelly P, Brosco F, Rotondo L. Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 727-31.
57. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-161.
58. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MS. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 34: 27-33.
59. Grandjean H, Sarramon MF, De Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G. Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 790-2.
60. Hillier TA; Vesco KK; Pedula KL; Beil TL; Whitlock EP; Pettitt DJ: Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 20;148(10):766-75. 2008.
61. Brody SC, Haris R, Lohr K: Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence from the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 101:380-392, 2003.
62. Jovanovic, L, Peterson, CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes*, 34 Suppl 2: 21. 1985.
63. Ramos, GA, Jacobson, GF, Kirby, RS, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol.* 27: 262, 2007.
64. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* Aug 21 Suppl 2. 1998.
65. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds: *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004.
66. Jensen, DM, Molsted-Pedersen, L, Beck-Nielsen, H, et al. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 189:1383, 2003.

67. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B161-7
68. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 1):S77-79
69. WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, WHO/NCD/NCS/99.2, World Health Organization; 1999
70. Lois Jovanovic: Point: Yes, It Is Necessary to Rely Entirely on Glycemic Values for the Insulin Treatment of All Gestational Diabetic Women. *Diabetes Care*, 26:946-947, 2003.
71. Jovanovic L: Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol.* 43(1):46-55, 2000.
72. Lois Jovanovic: American Diabetes Association's Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and Discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care*, 21(2):131-137, 1998.
73. Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al: Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human Placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 171:653, 1994.
74. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 343:1134, 2000.
75. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003; 89: 1217-1220,
76. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care* 2004 27: 2819-2823,
77. Gregory KD, Kjos SL, Peters RK. Cost of non-insulin dependent diabetes in women with a history of gestational diabetes; implications for prevention. *Obstet Gynecol* 1993; 81(5 pt(1)): 782-6.
78. Yalçın HR, Zorlu CG Threshold value of glucose screening tests in pregnancy; could it be standardized for every population? *Am J Perinat* 1996; 13(5): 317-20.

79. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, et al. Gestational Diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention, *Aust NZ J Obstet Gynecol* 011;51:499-504.
80. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:17-25.) 81. From the 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 [Suppl. 2]:B1–B167).
81. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia--maternal and fetal risk factors. *S Afr Med J* 1995; 85: 43-6.
82. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-73.
83. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 405-10.
84. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *Jama* 1996; 275: 1165-70.
85. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM: Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 1976 60: 80–88,
86. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000 182:901,
87. Malcolm JC, Lawson ML, Gaboury I, et al. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med*. 2006;23: 565–570.
88. 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