



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET TANISINDA
HOMEOSTATİK İNSÜLİN SENSİTİVİTE
İNDEKSLERİNİN KULLANIMI VE SONUÇLARININ
100 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan GÜREL

KAYSERİ – 2008



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET TANISINDA
HOMEOSTATİK İNSÜLİN SENSİTİVİTE
İNDEKSLERİNİN KULLANIMI VE SONUÇLARININ
100 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CİHAN GÜREL

Danışman
Doç. Dr. Cem BATUKAN

KAYSERİ – 2008

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Cem Batukan'a, Prof. Dr. Fahri Bayram'a, biyoistatistik aşamasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ahmet Öztürk'e, eşim Dr. Mehmet Gürel'e ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
Endokrin pankreas ve insülin fizyolojisi	4
Gestasyonel diyabetes mellitus	8
Gestasyonel diyabetes mellitusda tarama ve tanı	11
Periferik insülin direnci ölçümü	15
İnsülin sensitivite indeksleri ve gestasyonel diyabet tanısında kullanımı	16
Gestasyonel diyabet ve ilişkili komplikasyonlar.....	17
Tedavi.....	19
Doğum zamanlaması ve şekli	23
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	50
TEZ ONAY SAYFASI	63

KISALTMALAR

ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ADA	: American Diabetes Association
BFP	: Biyofizik profil
CC	: Carpenter-Coustan
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
DM	: Diyabetes mellitus
GAD-65	: Glutamik asit dekarboksilaz-65
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT	: Glucose transporter
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HÖKT	: Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği
HOMA-1	: Homeostasis model assessment-1
HOMA-1%β	: Homeostasis model assessment-1%β
HOMA-2	: Homeostasis model assessment-2
HOMA-2%β	: Homeostasis model assessment-2%β
HOMA-2S	: Homeostasis model assessment-2 sensitivite
HOMA-2IR	: Homeostasis model assessment-2 insülin rezistansı
IL-6	: İnterlökin-6
INS-IRMA	: Insulin-immunoradiometric assay
IPL	: İnsan plasental laktojen
IQ	: Intelligence Quotient (Zeka testi)

IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
İSİ	: İnsülin sensitivite indeksi
İD	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	: Large for gestational age
NDDG	: National Diabetes Data Group
NPH	: Neutral Protamin Hagedorn
NST	: Non-stres test
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ROC	: Receiver Operating Charateristics Curve
SAT	: Son adet tarihi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
QUICKI	: Quick insulin sensitivity check index
WHO	: World Health Organization
VKİö	: Gebe kalmadan önceki vücut-kütle indeksi
VKİt	: Test yapıldığı zamandaki vücut-kütle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsülin salınımını düzenleyen faktörler	5
Tablo 2. GDM tanısı için 100g oral glukoz tolerans testinde Carpenter Coustan (CC) ve “National Diabetes Data Group” (NDDG)’ye göre eşik değerler	14
Tablo 3. GDM tanısı için 75g oral glukoz tolerans testinde eşik değerler	14
Tablo 4. Gebelerin (n=405) gebelik öncesi ve test yapıldığı sıradaki VKİ’lerine göre dağılımı.....	29
Tablo 5. CC (n=46) ve NDDG (n=25) kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin 100g OGTT sonuçlarına göre dağılımı	31
Tablo 6. CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin bebeklerinin (n=415) doğum ağırlıklarına göre dağılımı	33
Tablo 7. NDDG ve CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 8. GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin gebelik öncesi VKİ (VKİö) ve test zamanındaki VKİ (VKİt) dağılımı.....	36
Tablo 9. ROC eğrileriyle birlikte her tarama testinin belirleyici değeri.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Gebelerin (n=405) yaş aralıklarına göre dağılımı. Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.....28
- Şekil 2.** Çalışmaya alınmış olan gebelerin (n=405) paritelerine göre dağılımı.....29
- Şekil 3.** Gebelerin (n=405) doğum haftalarına göre dağılımı32
- Şekil 4.** Çalışmaya alınmış olan gebelerden doğan bebeklerin (n=415) doğum ağırlıklarına göre dağılımı32
- Şekil 5.** Açlık plazma glukozunun CC kriterlerine göre GDM tanısı almış gebeler için ROC eğrisi38
- Şekil 6.** Açlık plazma glukozu ve HOMA-2%β'nın NDDG kriterlerine kriterlerine göre GDM tanısı almış gebeler için ROC eğrileri.....39

**GESTASYONEL DİYABET TANISINDA HOMEOSTATİK İNSÜLİN
SENSİTİVİTE İNDEKSLERİNİN KULLANIMI VE SONUÇLARININ 100
GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 100g OGTT yerine homeostatik insülin sensitivite indekslerini kullanarak GDM tanısının konulup konulamayacağını araştırmak ve klinik yaklaşımda hangisinin daha önemli olduğunu ortaya koymaktır.

Materyal ve metot: Kasım 2006 ile Şubat 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne rutin gebelik takipleri için başvuran son adet tarihi veya erken dönemde yapılmış olan ultrasonografiye göre 24-28. gebelik haftaları arasında olan, sözlü olarak olurveren, tekil veya çoğul gebeliklerden 405 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelere 100g OGTT yapıp, açlık serum insülin düzeyine bakıldı. Açlık plazma glukozu ve açlık serum insülin değerleri kullanılarak insülin sensitivite indeksleri hesaplandı ve 100g OGTT sonuçları hem Carpenter Coustan (CC), hem National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Gebelerin yaş ortalaması 28 ± 5.5 yıl, gebe kalmadan önceki vücut kütle indeksi (VKİö) ortalaması 24.6 ± 4.3 kg/m² (16.6-40.7), test yapıldığı sıradaki vücut kütle indeksi (VKİt) ortalaması 27.88 ± 4.33 kg/m² (17.3-43.1) idi. CC kriterlerine göre OGTT sonuçlarını değerlendirdiğimizde 405 gebeden 46'sına (%11.4) GDM tanısı konulurken, NDDG kriterlerini kullanıldığında 25 gebe (%6.2) GDM tanısı aldı. Gebelerin ortalama bebek doğum ağırlıkları 3303.4 ± 679.8 g (740-4980) idi. CC ve NDDG kriterlerine göre OGTT pozitif ve negatif olan gruplar arasında açlık plazma glukozları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.01$). Test yapıldığı sıradaki ve gebe kalmadan önceki VKİ, açlık serum insülin, açlık plazma glukoz /açlık serum insülin, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR, HOMA-2S GDM tanısı almış ve almamış olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. HOMA-2%β CC kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken, NDDG kriterlerine göre gruplar arası fark anlamlı idi ($p=0.021$).

Sonuçlar: İnsülin sensitivite indeksleri GDM tanısında faydalı olabilir. Literatürde bu konuyla ilgili veri az olduğundan, insülin sensitivite indekslerinin günlük pratikte faydalı olup olamayacağını belirlemek için farklı toplumlarda yapılacak olan daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, HOMA modeli, insülin direnci, insülin sensitivite indeksi, oral glukoz tolerans testi, QUICKI.

**HOMEOSTATIC INSULIN SENSITIVITY INDICES USE IN DIAGNOSIS
OF GESTATIONAL DIABETES AND THE COMPARISON OF THE
RESULTS WITH 100 GRAM OGTT**

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to investigate whether gestational diabetes mellitus can be diagnosed by the use of homeostatic insulin sensitivity indices instead of the 100 gr OGTT and to put down which of both tests would be more practical in daily use.

Patients and methods: A total of 405 pregnant women, who were referred for routine pregnancy examinations between November 2006 and February 2008 to the Erciyes University Faculty of medicine department of obstetrics and gynaecology, were included in this study. All patients between 24 and 28 weeks of gestation according to the their early ultrasonographic examination or last menstrual period, who gave verbal informed consent, were requited. The 100 gram OGTT was performed and the fasting serum insulin levels were determinated. Insulin sensitivity indices were calculated by using fasting plasma glucose and fasting serum insulin levels. The results of the 100 gram OGTT were evaluated according to both, the Carpenter-Coustan (CC) and the National Diabetes Data Group (NDDG) criteria.

Results: The mean age of the patients was 28 ± 5.5 years, the mean body mass index before pregnancy was 24.6 ± 4.3 kg/m² (16.6-40.7) and the mean body mass index at the time of the test was 27.9 ± 4.3 kg/m² (17.3-43.1). According to the CC criteria, 46 (11.4%) of the 405 patients were diagnosed as GDM. On the other hand, when evaluated according to the NDDG criteria, 25 (6.2%) of them were diagnosed as GDM. The mean neonatal weight was 3303.4 ± 679.8 g (740-4980). According to the CC and NDDG criteria, the fasting glucose level difference between the OGTT positive and negative groups was significant ($p < 0.001$). The body mass index during the test and before pregnancy, fasting serum insulin, fasting plasma glucose/fasting serum insulin ratio, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1% β , HOMA-2IR, HOMA-2S levels between the GDM and non-GDM groups were comparable. According to the

CC criteria, HOMA-2% β showed no statistically significant difference between the GDM and non-GDM groups, but the difference between groups according to the NDDG criteria was significant (p=0.021).

Conclusion: The insulin sensitivity indices may be helpful in the diagnosis of GDM. As the data about this subject is sparse in the literature, there is need for larger studies in different populations to clarify whether the insulin sensitivity indices may be useful in daily practice.

Key words: Gestational diabetes mellitus, insulin resistance, insulin sensitivity index, HOMA model, oral glucose tolerance test, QUICKI.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında saptanmış olan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır [1]. Bu tanım tedavi için insülin kullanılıp kullanılmamasından bağımsızdır. GDM prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterse de %1-14 arasında değişmektedir [2, 3]. İnsülinin 1922'deki keşfinden önce büyük problem olan diyabetik gebe takibinde, erken tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile günümüzde büyük başarılarla ulaşılmıştır. İnsülinin klinik kullanıma girişinden önce diyabete bağlı maternal mortalite ve morbidite %30 ve perinatal mortalite %90 iken, maternal mortalite %0'lara gerilemiş ve bebeğin yaşatılma şansı %95'in üzerine çıkmıştır [4, 5].

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında önemli değişiklikler olmaktadır. Gebelik süresince maternal metabolizmadaki artış ve fetoplazental ihtiyaçlardan dolayı gebenin günlük kalori ihtiyacında artış meydana gelir. Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta β -hücre hiperplazisi oluşur [6]. Ayrıca bu dönemde glukozu karşı insülin cevabında artış gözlenir. Diğer yandan periferik dokularda glukoz kullanımının artmasına bağlı olarak annede açlık kan şekerinin düşmesi kolaylaşır. Bu nedenle gebeliğin ilk aylarında hipoglisemiye eğilim olur.

Gebeliğin ikinci yarısında insan plasental laktojen (IPL) artar. Plazenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artan IPL, periferik kas, yağ ve karaciğer hücrelerinin insüline olan duyarlılığını azaltarak insülin direncinin gelişmesine sebep olur. IPL bu şekilde diyabetojenik etki gösterir. Artan IPL düzeylerine ek olarak kan kortizol, prolaktin ve leptin gibi hormonların düzeyi artarak insülin direncine katkıda bulunur [7, 8].

Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma olmadığından insülin direncinin reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluğa bağlı olması muhtemeldir [9]. Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Fakat sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan gebelerde artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemi ve dolayısı ile diyabetin gelişmesine yol açmaktadır.

Her ne kadar GDM doğumdan sonra kaybolda da olguların %25-30'unda uzun dönemde tip II (insülin bağımlı olmayan) DM ortaya çıkabilmektedir [10]. Bu risk obez kadınlarda ve gebelikte diyabet regülasyonu için insülin kullanmış olanlarda daha fazladır. Diyabete bağlı metabolik değişiklikler perinatal akıbeti olumsuz etkileyebildiğinden bu gebelerin erkenden tanısı konulmalı ve yüksek riskli gebe olarak kabul edilip ona göre daha yakından takip edilmelidir [11].

Otuz yıldır devam eden araştırmalara rağmen GDM'nin tanısına yönelik ideal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. GDM riskini arttıran durumların bir kısmına anemnezle ulaşılabilir. Ailede diyabet öyküsü, anne yaşının ileri oluşu, obezite, makrozomik bebek doğum öyküsü, ölü bebek doğum öyküsü, önceki gebelikte GDM tanısı ve hipertansiyon gibi faktörler hastanın sorgulaması sırasında öğrenilebilir [12]. Bu risk faktörlerini taşımayan kadınlarda GDM taramasının 24-28. gebelik haftaları arasında yapılması önerilmektedir [13]. Bu değerlendirme bir veya iki basamaklı şekilde yapılabilir [1]. İki basamaklı yaklaşımda 50g'lık glukoz yükleme testinin ardından eğer sonuçlar daha önce belirlenen plazma glukoz konsantrasyonunu aşıyorsa (≥ 140 mg/dL) tanıyı doğrulamak için 100g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Günümüzde 100g ile yapılan OGTT GDM tanısında altın-standart test olarak kabul edilmektedir [14]. Tek basamaklı yaklaşımda ise doğrudan 100g OGTT uygulanır. Yüz gram OGTT'de iki veya daha fazla eşik değerde sapma varsa GDM tanısı konur. Bunların dışında GDM tanısı için OGTT'nin 100g yerine 75g ile de yapılabileceği bildirilmektedir [14].

Yüz gram OGTT yapılması zor, maliyeti yüksek, zaman alıcı, hastada bulantı-kusma ve başağrısına yol açabilen bir testtir. Ayrıca hastanın vücut-kütle indeksine bakılmaksızın standart yüksek doz glukoz verilmesi testin önemli bir dezavantajını oluşturmaktadır [15].

Yüz gram OGTT'nin sayılan bu özelliklerinden dolayı klinik uygulamada GDM tanısını koyduracak daha pratik başka tanı yöntemine ihtiyaç vardır. GDM'nin altında yatan primer neden gebelikteki hormonal değişikliklere bağlı ortaya çıkan artmış insülin direnci olduğundan, oral glukoz yüklemesi sonrası kan şekerinde meydana gelen değişikliği ölçmek yerine, doğrudan insülin direncinin ölçülmesi tanı koymada faydalı olabilir. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği periferik insülin direncini en iyi belirleyen yöntem olduğundan diyabet tanısında altın-standart teknik olarak kabul edilmektedir [7]. Fakat bu yöntemin invaziv ve pahalı oluşu klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Gebe olmayan kadınlarda doğrudan insülin direncini ölçmeye yönelik olarak homeostatik insülin sensitivite indeksleri (İSİ) kullanılmaktadır [7]. İSİ'ler pankreatik β -hücre fonksiyonu ile periferik insülin direnci arasındaki ilişkiyi ifade eden matematiksel indekslerdir. Bu indeksler açlık insülin ve açlık glukoz değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır ve başlıcaları HOMA-1, QUICKI, HOMA-1% β , HOMA-2, HOMA-2% β , HOMA-2S ve HOMA-2IR'dir. İSİ'leri kullanılarak elde edilen sonuçlar hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile elde edilen sonuçlarla benzer bulunmuştur [8, 16, 17].

Gebelikte ortaya çıkan insülin direnci ve dolayısı ile GDM'in tanısında İSİ'lerin kullanımı ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır. Bu konuda sınırlı vaka sayısı ile yapılmış tek bir çalışma mevcuttur [17].

Bu çalışmadaki amaç GDM tanısında homeostatik insülin sensitivite indekslerinin etkinliğini incelemek ve bu testlerin klinik kullanımda 100g OGTT'nin yerini alıp alamayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

ENDOKRİN PANKREAS VE İNSÜLİN FİZYOLOJİSİ

Pankreas, iki farklı fonksiyonel birimden oluşur. Biri, sindirim için gerekli enzimleri sentezleyen ekzokrin pankreas, diğeri ise insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit salgılayan endokrin pankreasdır. Endokrin pankreas Langerhans adacıklarından oluşur. Bu adacıklar tüm pankreas hacminin %1-2'sini oluşturur. İnsülin salgılayan β -hücreleri ise bu adacıkların yaklaşık %75'ini oluşturur. Alfa hücreleri glukagon, delta hücreleri somatostatin, F hücreleri ise pankreatik polipeptit salgılar.

İnsülin biyosentezi

İnsülin polipeptit yapıda bir hormon olup birbirine disülfid bağları ile bağlı olan kısa (A) ve uzun (B) iki peptid zincirden oluşur. Sentezinden 11. kromozomun kısa koluna yerleşmiş olan bir gen sorumludur. İnsülin β -hücrelerinin ribozomlarında önce preproinsülin şeklinde sentezlenir; preproinsülin endoplazmik retikulumun membranını geçip retikulum lumenine gelince sinyal peptidini kaybeder. Daha sonra meydana gelmiş olan proinsülin golgi aparatındaki proteazların etkisi ile C peptid segmentini kaybederek insülin halini alır. İnsülin son olarak çinko iyonu ile birleşip hücre dışına atılana kadar intrasitoplazmik veziküllerde depolanır.

İnsülin salınımı

İnsülin salınımında en önemli faktör ATP'ye-bağımlı potasyum (K^+) kanallarıdır. Glukoz, "Glukoz transporter II" (GLUT-II) tarafından kolaylaştırılmış difüzyonla β -

hücreleri içine girdikten sonra glukokinaz enzimi ile yıkılır. Bu reaksiyon sonucu hücre içi ATP düzeyinin yükselmesi ATP-bağımlı K⁺ kanallarının kapatılarak hücrenin depolarize olmasına neden olur. Depolarizasyon, membrandaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak, ekstraselüler alandaki kalsiyumun hücre içerisine girmesini ve kalsiyum aracılığıyla insülin salgılanmasını sağlar. Ayrıca glukoz tarafından uyarılan “cyclic adenosine monophosphate” (cAMP) etkisi ile mitokondrial alandan kalsiyum salınması artar.

İnsülin bifazik bir salınım gösterir: 1- kan glukoz konsantrasyonundaki ani artışı takiben kısa süreli ve hızlı bir insülin salınımının olduğu erken faz ve 2- salgılanmış olan bu insülin ile artmış glukoz düzeyi kontrol altına alındıktan sonra tekrar denge durumuna gelene kadar yavaş bir salınımın izlendiği geç faz. İnsülin salınımını uyarıcı faktörlerin çoğu bu etkilerini β -hücresinin intraselüler cAMP düzeylerini artırarak ortaya koyar. İnsülin salınımını düzenleyen faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnsülin salınımını düzenleyen faktörler

İnsülin salınımını artıran faktörler	İnsülin salınımını azaltan faktörler
Karbonhidratlar (glukoz)	Alfa-2 adrenerjik uyarı
Aminoasitler (L-arginin)	Somatostatin
Yağ asidi	Diazoksit
Glukagon	Fenitoin
Barsak hormonları (GİP, GLP-1)	Vinblastin
Vagal uyarı	Kolşisin
Beta adrenerjik uyarı	Beta blokörler
	Ca kanal blokörleri
	Streptozosin

İnsülin reseptörleri ve insülin etkisi

İnsülin reseptörleri hedef hücre membranına yerleşmiş glikoprotein yapıda moleküllerdir. Yağ dokusu, karaciğer ve çizgili kas dokusu insülin için yüksek afiniteye sahip, hızlı bağlanan ve pikomol düzeyindeki insülin seviyelerine duyarlı olan reseptörlere sahiptir. Obezite, yüksek karbonhidrat alımı ve hiperinsülinemi gibi

kronik olarak yüksek plazma insülin düzeylerinin mevcut olduğu durumlarda hücre yüzeyindeki reseptör düzeyi azalır. Açlık ve egzersiz gibi durumlarda dolaşımdaki insülin miktarının azalması ile hücre yüzeyindeki insülin reseptör sayısı ve reseptörlerin bağlanma afinitesi artar.

İnsülinin metabolik etkileri

İnsülin reseptörleri tüm dokularda mevcut olmakla beraber insülinin özellikle yağ dokusu, çizgili kas ve karaciğer üzerindeki etkileri belirgindir. İnsülin glukoz, aminoasit ve lipidler gibi besin maddelerinin hücre içinde depolanmasını ve kullanılmasını sağlayan anabolik bir hormon olduğundan, salgılanması plazma karbonhidrat, protein, yağ ve K^+ düzeyinin düşmesine neden olur.

İnsülin karaciğerde glukojenezi hızlandırır, protein, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), kolesterol ve trigliserid sentezini artırır. İnsülin bundan başka glikojenoliz, glukoneogenez ve ketogenezi inhibe eder. Çizgili kas dokusunda ise aminoasit transportunu ve ribozomal protein sentezini uyararak, protein sentezini hızlandırır. İnsülin bir yandan glukozun hücre içine transportunu ve glikojen sentetaz aktivitesini artırırken, diğer yandan da glikojenin fosforilasyonunu inhibe ederek glikojen sentezini hızlandırır. İnsülin yağ dokusunda lipoprotein sentetazı uyarır, bu yolla yağ dokusu tarafından trigliserid sentezi için hücre içine alınabilecek olan yağ asidi düzeylerini artırır. Aynı zamanda yağ dokusu hücreleri içerisine trigliserid sentezi için gerekli olan alfa gliserol fosfatın öncüsü olan glukoz alımını uyarır ve hücre içi lipolizi de inhibe eder.

Glukoz transport proteinleri

Hücre membranı glukoz gibi hidrofilik maddeler için geçirgen olmadığından, glukozun hücre içine geçişi için sitozolik membran boyunca uzanan taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. Böbrek ve bağırsak epitelinde bu amaçla kullanılan enerji bağımlı sodyum-glukoz pompası mevcut iken, diğer dokularda enerji bağımlı olmayan ve yüksek glukoz konsantrasyonundan düşük glukoz konsantrasyona geçişi sağlayan pompa sistemleri bulunur. Bu kolaylaştırılmış transport işlemini sağlayan proteinlere “glucose transporter“ (GLUT) adı verilmektedir ve 7 tane glukoz taşıyıcı protein tanımlanmıştır [18, 19].

Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluğa bağlı olarak hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik hastalık olup karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterizedir. Dünya üzerinde ortalama 150 milyon insan bu hastalığa sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1995-2025 yılları arasında dünya diyabet prevalansında %35 oranında artış olacağını tahmin etmektedir. Gebeliklerin yaklaşık %3-5'inin diyabet ile komplike olduğu tahmin edilmektedir [20]. Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınların %20-50'sinde gebelikten sonraki 10 yıl içinde Tip II DM geliştiği saptanmıştır [21].

Uzun vadede kronik hiperglisemi retinopati, nefropati, nöropati, vaskülopati ve kardiyak hasara sebep olabilir [22]. Diyabet tanısı almış olan kadınların gebeliklerinin akıbeti açısından kötü prognoza sahip oldukları eskiden beri bilinmektedir. Ancak birçok yeni çalışma kan şekeri kontrolü iyi olduğu takdirde bu olgularda perinatal sonuçların normal olabileceğini göstermiştir. Fakat birçok diyabetik kadın kan şekerini kontrol etmekte zorlanmaktadır. Pregestasyonel diyabet hala artmış konjenital anomali, abortus, hipertansiyon, geç fetal ölüm, fetal makrozomi ve ilerlemeyen doğum eylemi ile ilişkilidir [23]. Ayrıca gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler kan şekeri kontrolü iyi olmayan gebelerde diyabete bağlı retinopati ve nefropati gibi komplikasyonların ilerlemesini hızlandırabilir. Gebelikte ortaya çıkan diyabetin %90'ı GDM'ye bağlıdır ki bu toplumun demografik özelliklerine göre değişmekle birlikte gebe popülasyonun yaklaşık %1-6'sına tekabül etmektedir. Gebelikteki diyabetin geri kalan %10'luk kısmını ise pregestasyonel diyabet olguları oluşturmaktadır. Pregestasyonel diyabeti olan gebelerin ise %0.2-0.5'i önceden tip I DM tanısı almış olan ve %9-9.5 kadarı da önceden tip II DM tanısı almış olan gebelerden oluşmaktadır.

Tip I diyabetes mellitus

Tip I DM çocukluk yaşlarında ortaya çıkabileceği gibi 30-40 yaşları arasında da başlayabilir. Bu hastalar genellikle obez değildir. Tip I DM pankreasın Langerhans adacıklarında otoimmün hasar sonucu insülin salınımının azalması veya olmaması ile karakterizedir. Tip I DM'de adacık hücrelerine karşı yapılan otoantikörler mevcuttur ve "Human Leukocyte Antigen" (HLA) B8, B15, B18, Cw3, DR3 ve DR5 gibi HLA tiplerinin tip I DM'li hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Ancak monozigotik

ikizlerin tip I DM'yi birlikte taşıma oranının %33 olması, patogeneizde çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Tip I DM'li olan hastalarda ketoasidoz gibi hayatı tehdit eden bir komplikasyonu önlemek için uygun diyet, egzersiz ve insülin tedavisi uygulanmalıdır. Tip I DM'li gebeler, erken gebelik haftalarında spontan düşük ve konjenital anomali riskini azaltmak için yoğun insülin tedavisi aldıklarından, hipoglisemiye daha kolay girerler. Diamond ve ark.'ları tip I DM'si olan gebelerde hipoglisemiye karşı epinefrin ve glukagon yanıtlarının da bozulmuş olduğunu bildirmişlerdir [24].

Tip II diyabetes mellitus

Tip II DM veya insülin bağımlı olmayan DM toplumda en sık görülen diyabet tipidir ve tüm diyabetik olguların yaklaşık %80-90'ı bu gruba girer. Tip II DM'nin başlangıç yaşı, tip I DM'ye göre daha ileri olup, olguların % 85'i aynı zamanda obezdir. Obezite olsun veya olmasın, tip II DM'nin patogenezinde adacık antikorları ve dolayısıyla otoimmün yanıt sözkonusu değildir. HLA grupları ile tip II DM arasında da ilişki bulunamamıştır. Tip II DM'de insülin sekrete edilmeye devam ederken asıl sorun hedef hücrelerde reseptör düzeyinde insüline karşı direnç mevcut olmasıdır. Tedavide hastalara öncelikle kilo vermesi ve diyet yapması önerilir; eğer bu şekilde kan şekeri kontrol altına alınamazsa oral antidiyabetik ilaçlar başlanabilir ve tüm bu tedavilerin yetersiz kalması halinde insülin tedavisine geçilir.

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gebelikte karbonhidrat, yağ ve aminoasit metabolizmasında değişiklikler

Maternal metabolizmanın hızlanması ve fetoplasental ihtiyaçların artmasından dolayı gebelikte günlük kalori ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilk aylarında östrojen ve progesteron hormonlarının artışına bağlı olarak pankreasın β -hücrelerinde hiperplazi oluşmakta ve bu şekilde glukozaya karşı insülin cevabı artmaktadır. Glukozun periferik dokular tarafından kullanımının artması sonucu ilk trimesterde hipoglisemiye eğilim artmıştır. Gebeliğin erken döneminde hiperinsülinizm lipolizi baskılamak için lipogenezi uyarır [9]. Bu nedenle gebeliğin ilk yarısı maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir fazdır. Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik faz gerçekleşir. Bu dönemde insan plasental laktojeninde (IPL) artış görülür. Plasenta kitesiyle doğru orantılı olarak artan IPL, insülin salgılanmasına

rağmen hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak kan şekerinin artmasına neden olur ve bu şekilde diyabetojenik etki gösterir.

Gebelikte insülin reseptörlerinde sayısal bir azalma olmadığı, insülin direncinin muhtemelen reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir [9]. Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile karşılanmaktadır. Üçüncü trimesterde 24 saatlik ortalama kan insülin düzeyi gebelik öncesi değerinin iki katına ulaşarak gerek açlık gerekse tokluk kan şekerinin normal sınırlarda tutulmasına çalışılır. Fakat sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmakta, gebeliğin artan insülin direncini yenemeyen kadında ise GDM oluşmaktadır. Artan IPL düzeylerine ek olarak kandaki kortizol, prolaktin ve leptin gibi hormonlar da insülin direncine katkıda bulunur [7, 8]. İnsülin tarafından uyarılan kas ve yağ dokusuna glukoz alınması işlemi, reseptör sonrası düzeyde insüline zıt etkili olan bu hormonlarca inhibe edilmektedir.

Yakın zamanda GDM'nin azalmış adiponektin ve artmış TNF- α seviyeleriyle ilişkili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır [25]. Adiponektin adipositlerden salınan ve adipositokinler denilen, leptin, TNF- α , rezistin ile IL-6 gibi sitokinleri içeren ailenin bir üyesidir. Adiponektin düzeylerinin azalması obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiş olduğundan, adiponektinin iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde insülin duyarlaştırıcı etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir [26].

İnsülin direnci gebelikte insülin tolerans testi ve oral glukoz yükleme testi ile ortaya konabilir. Gebelikte insülin yıkımı ve yarı ömründe değişiklik olmaksızın bazal insülin yapımında artış söz konusudur. Gebelikte standart intravenöz kristalize insülin enjeksiyonunu takiben insülin düzeylerinde beklenen düşme izlenmez. Glukoz infüzyonunu takiben ise gebelik öncesi döneme göre, belirgin hiperinsülinemi ile karşılaşılır. Bütün bu değişikliklerin sonucunda postprandial hiperglisemi ortaya çıkar. İnsülin direncine ek olarak gebelikte maternal dolaşım hacmi ve fetoplental ünitenin glukoz alımında artış sonucu maternal dolaşımdaki glukoz konsantrasyonu azalır. Ciaraldi ve ark.'ları gebe olan ve olmayan kadınlardan aldıkları adipositler ile yaptıkları bir çalışmada, gebe kadınlarda yüksek afiniteli insülin reseptörlerinde ve insülin aracılı glukoz transportunda azalma saptamışlardır. Bu çalışmanın ışığında, gebelerin periferik insülin direncinin altında yatan nedenlerin

hem insülin reseptör sayısının azalması hem de reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluk olduğunu savunmuşlardır [27].

Seshiah ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada glukoz intoleransının gebeliğin erken haftalarından itibaren başladığını, erken haftada tarama yapıp sonucu normal çıkan olgularda ilerleyen haftalarda tekrar OGTT yapılmasının glisemik kontrolü sağlama açısından daha faydalı olacağını bildirmişlerdir [28].

Gestasyonel diyabetli kadınlarda GLUT 4 gibi taşıyıcı proteinlerin azaldığı da bulunmuştur [29, 30]. Osmond ve ark.'ları normal ve gestasyonel diyabeti olan gebelerin doğumundan hemen sonra elde ettikleri plasentaları kullanarak yaptıkları in-vitro çalışmada, GDM'si olan gebelerin plasentalarında glukoz alımı, plasental glukoz kullanımı, fetal dolaşıma glukoz geçişi ve iki kompartman arası laktat transportunda azalma olduğunu bildirmişlerdir [31]. Bu bulgular plasentanın glukoz transportunu kontrol ederek fetusu hipoglisemik ve hiperglisemik ataklardan koruduğunu ve neden her zaman neonatal makrozomi ile maternal glukoz düzeylerinin ilişkili olmadığını açıklamaktadır.

Plasental hormonlar açlık durumunda lipolizi uyarırken, tokluk durumunda hipertrigliseridemiye yol açar. Gebelikte glukoz yüklemesi ile serbest yağ asitlerinde hafif bir düşme olurken, trigliserid düzeylerinde meydana gelen artış gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Glukoz ihtiyacının %75'i glikojen yıkımı ile, %25'i ise glukoneogenez ile karşılanmaktadır. Glukoz ve alaninin öncelikle fetal metabolizmada kullanılmak üzere yeterli düzeylerde sunulabilmesi amacıyla, gebe kendi metabolizması için ön planda serbest yağ asitlerini ve keton cisimlerini kullanmaktadır. Bu nedenle, gebelikte açlık hipoglisemileri daha sıktır ve açlık durumunda serbest yağ asitlerinde artış ve hiperketonemiye eğilim vardır. Gebeliğin 24. haftasından itibaren kan trigliserid, kolestrol ve serbest yağ asidi düzeyleri artar. İlk trimesterde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde artış izlenirken gebeliğin ilerleyen haftalarında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artar [32].

Obezite hem tip II DM hem de GDM'nin fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. Gebelikte ortaya çıkan IPL, östrojen ve progesteron gibi peptid ve steroid hormonlar insülin direncine yol açmakla birlikte, maternal yağ doku kütleindeki artış da bu direncin oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSTA TARAMA VE TANI

Başarılı bir tarama testi hedef popülasyonda yaygın bir hastalığı taramalı, hastalığın tedavisini, prognozunu düzeltmeli ve bu tedavi az masraflı olmalıdır. GDM taramasının avantajlı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir, çünkü yapılan bazı çalışmalar GDM'si olan kadınlarda tedavinin perinatal sonuçları olumlu etkilediğini gösterirken [33], diğer bazı çalışmalar aksini desteklemektedir [34].

Tarama testleri

Günümüzde GDM tanısında çeşitli tarama testleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı risk faktörlerine göre taramadır. Her gebede rutin antenatal muayene sırasında GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelere (aşırı obez, önceki gebeliğinde GDM 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 mevcudiyeti, polihidramnion varlığı) gebeliğin ilerleyen döneminde doğrudan tanı testi yapılmalıdır.

“The American Collage of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) düşük riskli gruptaki kadınların (yaş <25 yıl, vücut-kütle indeksi (VKİ) <25 kg/m², DM için düşük riski olan etnik gruplar, birinci dereceden akrabalarında diyabet öyküsü olmaması, anormal glukoz testi hikayesi olmaması, iyi obstetrik öyküye sahip gebeler) taramadan çıkarılabileceğini bildirmektedir [28].

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 GDM riski taşımaktadır. Oysa iyi bir tarama testinde bu sayı en az 6 olmalıdır [35]. Risk faktörlerine göre tarama aynı zamanda çok etkili bir yöntem de değildir, çünkü sadece risk faktörü olan gruba tanı testi yapılması GDM'si olan kadınların bir kısmında tanı atlanmasına veya risk faktörü olan ama belki de GDM gelişmeyecek bir gruba gereksiz yere tanı testi uygulanmasına neden olabilir.

GDM tanısında kullanılabilen diğer tarama testleri açlık plazma glukoz ölçümü ve rastgele bir zamanda yapılan plazma glukoz ölçümüdür. Eğer açlık kan şekeri 126mg/dL'nin (7.0mmol/L) üzerinde veya herhangi bir zamanda ölçülen kan şekeri 200mg/dL'nin (11.1 mmol/L) üzerindeyse ve takip eden ölçümlerle de bu değerler

doğrulanacak olursa, herhangi bir teste gerek olmaksızın DM tanısı konabilir. Bu testler uygulaması kolay ve hastalar açısından rahat olduğundan popüler yöntemlerdir, fakat bu testlerin sensitivitesi, spesifitesi ve test tekrar edildiğinde aynı sonucu verme olasılığı düşüktür [36]. Bazı çalışmalar açlık kan şekeri ölçümünün güvenilir olduğunu savunsa da [37], sonrasında DM gelişen hastaların açlık kan şekerinin normal olmasına karşın tokluk kan şekerlerinin yüksek olabileceği bildirilmiştir [38]. Ayrıca tip I DM'deki makrozomi ile açlık kan şekeri arasında ilişki de bulunamamıştır [39].

Günümüzde GDM taramasında genel kabul gören yaklaşım ACOG'un önerisiyle hastalara önce 50g glukoz yükleme testi yapılıp, serum veya plazma glukoz konsantrasyonlarının eşik değerlerini aşması durumunda tanı için 100g OGTT yapılmasıdır [36]. Elli gram glukoz testi öncesinde hazırlık diyeti gerekmeden günün herhangi bir saatinde, açlık süresi ve durumuna bağlı olmadan uygulanabilir ve bu testte 1. saat plazma glukoz eşik değeri 140mg/dL (7.8mmol/L) ve üzerinde olan olgulara 100g OGTT yapılır. Bu yolla gebe popülasyonun yaklaşık %14-18'i GDM için riskli olarak kabul edilir ve GDM'li olguların %80'i saptanır. Eşik değerin 130mg/dL alınması durumunda ise testin sensitivitesi %90'a çıkmasına karşın tanısal OGTT uygulama oranı %14'den %23'e çıkmaktadır [1].

Cheng ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 50g glukoz tarama testi sonucu plazma glukoz konsantrasyonu 130-139 mg/dL arasında çıkan gebelerde de perinatal morbidite, preeklampsi, operatif vaginal doğum, sezaryan ve doğum travması riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle 50g glukoz testinde 1.saat plazma glukoz konsantrasyonu 130mg/dL ve üzerinde çıkan gebelere de 100g OGTT yapılmasını önermişlerdir [40].

Elli gram oral glukoz yükleme testi ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda eşik değer, Somogy-Nelson yöntemine göre tam kanda 130mg/dL olarak belirlenmiştir [41]. Enzimatik yöntemlerin kullanılma girmesi ve tam kan yerine plazmada glukoz ölçümlerinin yaygınlaşması eşik değerin değiştirilmesini gerektirmiştir. Somogy-Nelson yöntemiyle glukoz dışında ortalama 5mg/dL kadar başka indirgeyici maddeler saptanmaktadır. Aynı zamanda plazmadaki glukoz değerleri tam kandaki değerlerden %14 oranında daha yüksektir. Bu veriler ışığında yapılan ayarlamalar sonucunda kabul edilen eşik değer plazma glukozu için enzimatik yöntemle 142mg/dL'dir. GDM taramasında yaygın olarak kullanılmayan diğer tarama testleri

glikozile hemoglobin ölçümü, kapiller kan glukozu ölçümü, kahvaltı testleri, öğlen yemeği testleri, glukozüri bakılması, kanda fruktozamin bakılması ve fetal abdominal çevre ölçümüdür. Glikolize hemoglobin ölçümü gebelikte düşük sensitiviteye sahip olduğundan kullanılması önerilmemektedir [42]. Kapiller kan glukozu ölçümleri ise kullanılan glukometreye göre değişir ve genellikle çok güvenilir değildir [43]. Kahvaltı ve öğlen yemeği testleri standart bir test yemeği kullanıldığı için yapay glukoz solüsyonlarının kullanıldığı testlere üstündür ancak, bu testler geniş olarak araştırılmadığı için dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır [44]. Gebelikte glukozüri bakılması GDM taramasında güvenilir olmayan bir yöntemdir, çünkü glukozürisi olan hastaların %73'ünde GDM bulunmadığı bildirilmiştir [44]. Ayrıca kan fruktozamin ölçümünün de çok düşük sensitiviteye sahip olduğundan GDM taramasında değeri çok azdır [45]. Fetal karın çevresi tarama testi olarak kullanıldığında ise GDM'li hastaların %45'inin tanısı konamayacaktır [46]. Ayrıca makrozomi geliştikten sonra tanı koymanın ne derece yararı olacağı da sorgulanabilir.

Tanı testleri

Eskiden beri GDM tanısında altın-standart testin 100g OGTT olduğu düşünülmektedir. Bu test önceden tip II DM'li hastaların tanısında kullanılırdı. Bu test gebelere ilk uygulandığında, amaç hayatının ileri döneminde tip II DM gelişebilecek hastaları tespit etmek ve erken tedaviye başlamaktı. Test tek başına gebelikteki komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılmıyordu [47]. Buna ek olarak testin yapılabilmesi için bazı özel şartların gerekli olması günlük hayatta yapılmasını zorlaştırmaktadır. Yüz gram OGTT, en az 3 gün süre ile 150g'dan fazla karbonhidrat içeren diyet sonrası, 8-14 saatlik açlığı takiben sabah uygulanmalıdır. Test sırasında gebe oturmalı ve sigara içmemelidir. Günümüzde kabul gören "National Diabetes Data Group" (NDDG) kriterlerine göre, iki veya daha fazla değer yüksek olması durumunda GDM tanısı konmaktadır. Bir değer yüksek olması halinde testin 1 ay sonra tekrar edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda OGTT'si bu şekilde tekrar edilen gebelerin %33'ünde glukoz toleransının bozuk olduğu görülmüştür [48]. GDM tanısı için Carpenter Coustan (CC) ve NDDG tarafından ortaya konan tanısal kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir. Ayrıca GDM tanısı 75g glukoz ile yapılan OGTT ile de konabilir. Bu testin eşik değerleri de Tablo 3'da gösterilmiştir.

Tablo 2. GDM tanısı için 100g oral glukoz tolerans testinde Carpenter Coustan (CC) ve “National Diabetes Data Group” (NDDG)’ye göre eşik değerler

Plazma glukoz	CC		NDDG	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Açlık	95	5,3	105	5,8
1.saat	180	10	190	10,6
2.saat	155	8,6	165	9,2
3.saat	140	7,8	145	8,1

Tablo 3. GDM tanısı için 75g oral glukoz tolerans testinde eşik değerler

Plazma glukoz	mg/dL	mmol/L
Açlık	95	5,3
1. saat	180	10,0
2. saat	155	8,6

OGTT'nin değerlendirilmesinde temel alınacak olan plazma glukoz değerlerinin ne olması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. NDDG kriterleri yerine CC kriterlerinin kullanılması halinde GDM tanı sıklığı %50 oranında artmaktadır. Bununla birlikte makrozomik infant prevalansında azalma olmamaktadır [15, 49].

Son yıllarda “World Health Organization” (WHO) tarafından 75g ile yapılan 2 saatlik OGTT'nin tanısal amaçla kullanımı gündeme gelmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) de bu testin kullanımını desteklemektedir, fakat bu testin gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler yetersizdir. Yetmiş beş gram OGTT'de gebe olan ve olmayan kadınlarda aynı tanı kriterleri kullanıldığından eleştirilmektedir. Yetmiş beş gram glukoz içimini takiben 2 saat sonra plazma glukoz konsantrasyonunun 200mg/dL ve üzerinde olması durumunda GDM tanısı konulur. Yapılan çalışmalar 75g OGTT'nin pozitif çıkması ile gebeliğin olumsuz sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermiştir [50]. Sacks ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 75g OGTT testi sonucu pozitif çıkan gebelerde makrozomik infant doğurma riskinin arttığını bulmuşlardır [51].

OGTT'ye alternatif olabilecek bazı testler araştırılmaktadır. Bunlardan en basitleri 8 saatlik açlığı takiben veya açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde yapılan kan şekeri ölçümüdür. Yapılan çalışmalar açlık plazma glukoz ölçümünün tekrarlanabilirliğinin ve benzer sonuçları verme oranının OGTT'ye göre daha iyi olduğunu fakat GDM tanısında daha düşük sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir [52]. Açlık plazma glukozu için 85mg/dL eşik değer olarak alındığında bu test %94 sensitivite ve %68 spesifisite ile GDM'li gebeleri yakalayabilmekte ve bu gebelerin %35'inde OGTT ile kesin tanıya gidilmesi gerekmektedir [53]. Ostlund ve Hanson İsveç'li 1302 gebenin 4-6 haftada bir rastgele bir zamanda plazma glukoz düzeylerini ölçmüş oldukları çalışmada tek kan glukoz değerinin 144mg/dL ve üzerinde olması durumunda GDM tanısının (1980 WHO kriterlerine göre) %47 sensitivite ve %97 spesifisite ile konulabileceğini bildirmişlerdir [54].

PERİFERİK İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜMÜ

Periferik insülin direncini ölçen çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan bazıları, bazal insülin düzeyi ölçümü, hiperglisemik-glukoz klemp tekniği, hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve "homeostasis model assessment" (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/ insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile HOMA'dır. Bazal insülin düzeyi, insülin direncinin belirlenmesinde kullanılan, uygulaması kolay bir yöntemdir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir ve standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8IU/mL üzeri, bazı çalışmalarda ise 15IU/mL üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Açlık glukoz/insülin oranı, pratikte sık kullanılan başka bir yöntemdir. Bu oran da toplumdan topluma farklılık gösterir. Birçok çalışmada bu oranın 4.5'un altında olmasının, insülin direncini belirlemede %95 sensitivite ve %84 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir [55]. Hiperglisemik-glukoz klemp tekniği, metabolize edilen glukozun insüline oranı ile hesaplanır (metabolize glukoz/insülin) [56]. İnsülin direncini veya duyarlılığını belirleyen testlerden hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği (HÖKT) insülin direnci tanısında altın-standart tekniktir. Ancak HÖKT, invaziv bir test olduğundan, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden, rutinde kullanılmayan ancak araştırma amacıyla kullanılan çok güvenilir bir testtir.

HOMA (Homeostasis Model Assesment) modeli

HOMA, kandaki bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan yararlanarak β -hücre fonksiyonu ve insülin direnci (İD) değerlendirme metodudur. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması İD ile ilişkilendirilmiştir [57]. Keskin ve ark.'ları obez çocuklarda ve adölesanlarda insülin direncini ölçmek için HOMA, QUICKI ve açlık plazma glukoz/açlık serum insülin metotlarını kullandıkları çalışmalarında, adölesanlar için HOMA eşik değerini 3.16 olarak bulmuşlar ve erişkinler için 2.5 üzerindeki değerlerin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir [58].

İNSÜLİN SENSİTİVİTE İNDEKSLERİ VE GDM TANISINDA KULLANIMI

İnsülin sensitivite indekleri (İSİ) pankreatik β -hücre fonksiyonu ile periferik insülin direnci arasındaki ilişkiyi ifade eden matematiksel indekslerdir. İnsülin duyarlılığı organdan organa, hücre tipine ve incelenen metabolik yola bağlı olarak değişir. İnsülin direncinin klinik ölçümü ise dolaşımdaki insüline yanıt olarak tüm vücuttaki dokuların glukozu hücre içine alma olayının bir göstergesidir. Sonuçta elde edilen ölçüm karmaşık homeostatik sistemin toplam yanıtıdır. Oral glukoz yüklemesi yapılırken dinamik olarak ölçülen glukoz ve insülin değerleriyle (minimal model) ya da açlık durumunda elde edilen insülin ve glukoz değerleriyle hesaplanan (HOMA modeli) ölçüm sonuçları HÖKT ile benzer sonuçlar vermektedir [7, 59].

HOMA-1, belli bir andaki insülin sekresyonu ile karaciğerden glukoz salınması arasındaki dengeyi gösteren lineer bir göstergedir. Tahmini olarak β -hücrelerinin insülin üretimi (**HOMA-1% β**), herhangi bir glukoz ve insülin seviyesi kullanılarak hesaplanabilir [16].

QUICKI ("quick insulin sensitivity check index"), sonuçları HÖKT ile benzer olan başka bir homeostatik modeldir [59, 60].

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{açlık serum insülin (IU/mL)}) + \log(\text{açlık plazma glukozu (mg/dL)})].$$

HOMA-2 model **HOMA-1**'in güncelleştirilmiş bir versiyonudur. Onun gibi lineer değil, curvilinear bir modeldir. HOMA-2 karaciğer ve periferik dokuların glukoz düzeyleri ile insülin direnci arasındaki varyasyonları, proinsülin sekresyonunu ve hiperglisemisi olan vakalarda böbrekten glukoz atılımını ölçer.

HOMA-2 % β , HOMA-1% β 'nın curvilineer analogudur [16].

Kirwan ve ark. 2001'de gebelerde iki İSİ (HOMA-1 ve QUICKI) ile elde edilen sonuçları hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Gebelik sırasında HOMA-2 indeksleri ile yapılmış benzer bir karşılaştırmalı çalışma yoktur.

Literatürde gebelerde 24-28. gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabet tanısında 100g OGTT ile homeostatik insülin sensitivite indekslerinin tamamını ve QUICKI'yi karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur [17].

GESTASYONEL DİYABET VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

GDM taramasının amacı gebelerde erken dönemde tanı koyarak tedavi etmektir. Böylece hiperglisemiye bağlı oluşabilecek sorunların önüne geçilmiş olur. GDM' ye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Fetal makrozomi

Makrozomi GDM ile ilişkili en yaygın problemlerden biridir [61]. Her çalışmada makrozomi için aynı kriterler kullanılmamaktadır. Örneğin yazarların çoğu doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde veya 4000g üzerinde olmasını makrozomi kriteri olarak alırken, bazıları sınır olarak 4500g'ı kabul etmektedir [62].

GDM'li gebelerde makrozomi insidansı (yenidoğan doğum ağırlığı $\geq 4000g$) %16-29 arasında değişirken bu oran GDM'si olmayanlarda %10'dur. Diğer yandan makrozomiden sorumlu tek faktör GDM değildir. Spellacy ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 4500g üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece %5'inde GDM olduğunu bulurken, başka çalışmalarda da 4000g üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece %10'da GDM olduğu ortaya çıkmıştır [63]. Casey ve ark.'ları makrozomilerin en fazla %12'sinin GDM ile açıklanabileceğini ve makrozominin geri kalan sebeplerinin annenin yaşı, paritesi ve ağırlığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir [64]. Ayrıca Jaroslaw ve ark.'ları GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerde yaptıkları bir çalışmada neonatal doğum ağırlıklarını ve makrozomi oranlarını benzer bulmuşlardır [65].

2. Sezaryenle doğum

Makrozomi artışı ile birlikte sezaryenle doğum oranı ve doğum travması (brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı) oranı artar. Naylor ve ark.'ları normal ve GDM'li kadınlardaki sezaryen oranının sırasıyla %20 ve %30 olduğunu bildirmiştir [66].

3. Omuz distosisi ve doğum travması

Omuz distosisi ve doğum travması makrozomiye bağlı olarak artar. Brakial pleksus yaralanması GDM'li anne bebeklerinin %6'sında oluşabilir ve vakaların %5-22'sinde hasar kalıcı olabilir.

4. Neonatal metabolik problemler

GDM artmış neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi ile ilişkilidir [67]. Hipoglisemi GDM'li anne bebeklerinin %24'ünde görülür ve neonatal hipoglisemi annede GDM olmasından ziyade fetal makrozomi ile ilişkilidir [68].

4. Perinatal mortalite

GDM'nin en önemli komplikasyonudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GDM'de perinatal mortalitenin artmadığı ortaya kinsa da bu konuda daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Hipertansiyon ve preeklampsi

Hipertansif bozukluklar ve GDM arasındaki ilişki tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada GDM'li kadınlarda hipertansif bozuklukların oranı %20 bulunurken kontrol grubunda bu oran %11 bulunmuştur [67]. Naylor ve ark.'ları yaptıkları çalışmada tedavi edilmeyen GDM'li annede preeklampsi insidansını %9 olarak bulmuşlardır. Bu oran GDM, tip I veya tip II DM tedavisi alan grupla benzerdir [69]. Bu nedenle GDM tedavisi hipertansif bozuklukların insidansını anlamlı ölçüde azaltmamakta, anne yaşı ile kilosu bu bozuklukların gelişmesinde daha önemli rol oynamaktadır.

6. GDM ile ilişkili diğer komplikasyonlar

Nadir olmakla birlikte preterm doğum ve 3-4. derece perineal yırtık oranı GDM'li kadınlarda artabilmektedir. GDM'de anne ve bebek açısından oluşabilecek komplikasyonlar (perinatal mortalite, makrozomi, hipertansif bozukluklar, sezaryen)

yüksek kan şekeri düzeyine sahip (75g OGTT’de 2. saat plazma glukoz >200mg/dL) grupta daha sık görülmektedir [70]. Plazma glukoz düzeyi nispeten düşük (75g OGTT’de 2. saat plazma glukozu 145-200mg/dL) olan, yani bozulmuş glukoz toleransı olan grupta, Nasrat ve ark.’ları GDM olan ve olmayan gruplar arasında özellikle makrozomi, neonatal hipoglisemi ve polistemi gibi olumsuz neonatal akıbet açısından fark bulmamışlardır [71].

GDM’nin anne ve bebek üzerindeki geç etkileri

GDM tanısı alan gebelerin %17-63 kadarında 5-16 yıl içerisinde tip II DM gelişebilir [72-75]. Özellikle obez olanlarda ve gebelikte insülin tedavisine ihtiyaç duyanlarda bu risk daha fazladır. Ancak GDM tedavisinin tip II DM gelişme riskini azalttığına dair kanıt yoktur. Ayrıca bir gebeliğinde GDM olan gebenin diğer gebeliklerinde de diyabet gelişme riski artmaktadır [76]. GDM’li annelerin çocuklarında da ilerleyen yıllarda tip II DM ve obesite gelişme riski artabilir ve bazen bu çocuklarda nöropsikolojik problemler de ortaya çıkabilir [77].

TEDAVİ

Gestasyonel diyabetes mellitusta tedavinin üç temel bileşeni vardır. Bunlar diyet, egzersiz ve bunlarla kan şekeri düzenlenemeyen hastalarda insülin tedavisidir. Tedavide ilk basamak diyetisyen tarafından ayarlanan diyet tedavisidir. Burada hedef günlük kalori alımının %35-40’ının karbonhidratlardan, %20-25’inin proteinlerden, %35-40’ının yağlardan oluşmasını sağlamaktır. Vücut-kütle indeksi 30’dan büyük olan hastalarda diyetteki karbonhidrat oranı %30-33 olmalıdır. Alınan karbonhidratların tipi olarak kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir, çünkü basit karbonhidratlar glukoz toleransını bozabilirler. Hastanın alacağı günlük kalori miktarı gebe kalmadan önceki ağırlığına göre belirlenir. Vücut-kütle indeksine göre hastalar 20-25, > 25-34 ve >34 kg/m² olanlar şeklinde ayrıldığında, sırasıyla günlük kalori alımı 30, 25 ve 20 kcal/kg olmalıdır [78]. Hastalar günlük kalori ihtiyacının 2/3’ünü ana öğünlerde, 1/3’ünü ara öğünlerde almalıdır. Kalori alımının gereğinden fazla kısıtlanması annede ketonemiye neden olabilir ve bu durum bebekte psikomotor geriliğe ve IQ düşüklüğüne yol açabilir [79]. Diyet yanında hastanın egzersiz yapması da önerilmelidir [80]. Egzersiz, insülin duyarlı dokulara olan kan akımını artırır, kas dokusundaki GLUT 4 glukoz taşıyıcısını artırır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini azaltır [81]. Haftada en az 3 kez 20 dakika süre ile karın

bölgesi korunarak yapılan düzenli egzersiz maternal hipergliseminin düzeltilmesinde diyete yardımcıdır. Ancak hangi egzersiz tipinin kullanılması gerektiği açık değildir [1].

Eğer diyet ve egzersiz tedavisi yetersiz olursa insülin tedavisi önerilir. GDM'li bir kadında perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltan başlıca farmakolojik tedavi insülinidir. Hangi kan şekeri düzeyinde insülin başlanacağı konusunda kısmen bir fikir birliği vardır. Amerikan Diyabet Derneği açlık kan şekeri 105 mg/dL ve üzerinde, yemekten 1 saat sonraki kan şekeri 155 mg/dL ve üzerinde ve yemekten 2 saat sonraki kan şekeri 130 mg/dL ve üzerinde olması durumunda insülin tedavisine geçmeyi önermektedir [82]. Bazı çalışmalarda ultrason ile ölçülen fetal karın çevresinin 75. persentili geçmesi durumunda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir [83]. İnsülin tedavisiyle kan glukoz değerleri çok dar sınırlarda seyreder. İnsülin tedavisi başlanan gebelerde insan insülini tercih edilir. Bunun amacı, anti-insülin antikörlerin transplental yolla bebeğe geçişini azaltmak ve bebekte insüline karşı gelecekte ortaya çıkabilecek alerjik reaksiyonları önlemektir. İnsülin başlangıç dozu gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Buna göre 18-26. gebelik haftaları arasında bulunan bir gebenin insülin ihtiyacı 0.8U/kg/gün iken bu miktar 26-30. haftada 0.9U/kg/gün, 36-40. haftada 1U/kg/gün'dür. Eğer hasta morbid obez ($VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ise bu doz 1,5-2U/kg/gün'e çıkabilir. İkili protokolde hesaplanan total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam yapılır. Sabahki insülin dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülin iken, akşamki insülinin yarısı NPH, yarısı kristalize insülinidir. Eğer bunlarla da kan şekeri kontrolü sağlanamıyorsa aşikar diyabeti olan gebelerde kullanılan ve günde 4 kez insülin enjeksiyonunu kapsayan protokole geçilir. Son zamanlarda tip II DM veya GDM'si olan kadınlarda kan şekeri regülasyonu için insülin gereksinimini gösterebilecek parametrelerden birinin GAD65 antikörleri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. GAD65 glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile reaksiyona giren antikörler olup, β -hücre fonksiyonunun kaybını göstermede adacık hücre antikörlerinden daha duyarlıdır. GAD65 antikor pozitifliği, GDM'li kadınlarda insüline bağımlı diyabet gelişim riskinin yüksek olduğunu gösterebilir [84].

Oral antidiyabetik ilaçlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların çoğu plasentayı geçtiğinden gebelikte kullanımı güvenli bulunmamıştır ancak bu ajanlardan biri olan gliburid plasentayı geçmediğinden gebelerde denenebilir. İnsülin

ve gliburidin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grup hastada perinatal sonuçlar benzer bulunmuştur [81, 85, 86].

Gestasyonel diyabetin nihayi tedavisi doğumdur. Bazı yazarlar insülin kullanan GDM'li gebelerin 38-39 hafta civarında indüklenerek doğurtulmasını önermişlerdir. Bu şekilde omuz distosisi oranının %10'dan %1.4'e düşeceği bildirilmektedir [87]. Bazı çalışmalarda bebeğin tahmini doğum ağırlığı 4000g veya 4500g üzerinde ise elektif sezaryen önerilirken [88], bazılarında tahmini doğum ağırlığı $\geq 5000g$ olan bebeklere sezaryen önerilmektedir [62]. Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada tahmini fetal ağırlığa bakılarak elektif sezaryen önermenin maliyet açısından uygun olmadığı bildirilmiştir [89].

Tedavinin izlemi

Kan şekeri regülasyonu için sadece diyetin yeterli olduğu hastalarda hasta kahvaltı ve akşam yemeğinden önce ve yemekten 1 saat sonra olmak üzere günde toplam 4 kez, insülin kullanıyorsa 3 ana öğünden önce ve yemekten 1 saat sonra olmak üzere toplam 6 defa kan şekerini ölçmelidir. Kan şekeri ölçümü daha sık aralarla yapılan hastalar ile haftada bir kez poliklinik ortamında sadece açlık, tokluk kan şekeri ölçümü yapılan ve evde glukoz stikleri ile takip edilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, sık izlem yapılan hastaların %66'sında insülin kullanımı yoluna gidilirken, klasik yolla izlenen hastaların %23'ünde insülin tedavisine başlandığı saptanmıştır [90]. Klasik yolla izlenen hastalarda doğum eylemi sırasında problemler daha çok görülmüş, bu grupta sezaryen oranı sıkı takip edilen gruba ve GDM olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Omuz distosisi klasik takip yapılan grupta 3 kat daha fazla izlenmiştir [90]. Diğer yandan ise sık glisemik kontrolün GDM'li gebelerde yenidoğan sonuçlarını değiştirmedeği sonucuna ulaşan araştırmalar da mevcuttur [91].

Hastanın evde kendi kan şekerini glukometre ile izlemesi önerilmelidir. Kan şekeri takiplerinde açlık veya yemek öncesi kan şekeri düzeyleri ile sınırlı kalınmamalıdır, çünkü yemek sonrası glukoz düzeyleri ile fetal komplikasyonlar özellikle de makrozomi gelişimi arasında sıkı bir ilişki vardır [92-95]. Bununla birlikte postprandial ölçümler için en uygun zamanın yemekten ne kadar süre geçtikten sonra olduğu açık değildir.

İdrarda keton tayini, diyetinde kalori kısıtlamasına gidilen hastalarda karbonhidrat alımının yeterli olup olmadığının belirlenmesinde yararlı olabilir. Gebenin izlemleri sırasında hipertansif hastalık dikkate alınarak, kan basıncı ölçümlerine ve idrarda protein tayinine önem verilmelidir. Erken üçüncü trimesterde ultrasonografik biyometrik ölçümler, özellikle de karın çevresi ölçümleri ile fetüsün maternal insülin tedavisinden fayda görüp görmediği değerlendirilmelidir.

Prenatal izlem ve komplikasyonlar

Maternal diyabet fetal hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye sebep olur, bu da fetal hipoksi riskinde artışa yol açar. Bu nedenle GDM'li gebelerin takibi önemlidir. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve preeklampsi gelişen gebeliklerde izleme 26. haftadan itibaren başlanması gerekirken, fetal makrozomi, polihidramnion ve hipertansiyon mevcut veya kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi başlanmış ise 32. gebelik haftasından itibaren, bunlar yoksa 38. gebelik haftasından itibaren haftalık non-stres test (NST) ile değerlendirme yapılarak fetüsler izlenmelidir. Fetal monitörizasyon için biyofizik profil (BFP), umbilikal arterde doppler ile kan akımı çalışmaları gibi daha ileri yöntemlere ancak makrozomi, fetal gelişme geriliği, preeklampsi gibi komplikasyonların varlığında başvurulmalıdır [1]. Otuz sekizinci gebelik haftasını tamamlamış, kan şekeri regülasyonu iyi olan hastalarda akciğer maturasyonunun tayini için amniosentez yapılmasına gerek yoktur. Akciğer maturasyon testlerine 38 haftadan küçük gebeliği olan veya kan şekeri regülasyonu bozuk olan hastalarda başvurulmalıdır [1].

GDM'de meydana gelen komplikasyonların çoğu makrozomi ile ilgili komplikasyonlardır. Artmış doğum ağırlığı hem gebe için hem de fetüs için doğum travmasını beraberinde getirir. Makrozomi operatif doğum oranını artırır. Bu gebelerde profilaktik insülin tedavisi makrozomiyi azaltabilir. Casey ve ark.'ları 1991-1995 yılları arasında izledikleri 874 GDM'li gebeye ait verileri, 1748 gebeden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada, GDM'si olanlarda sezaryen oranının (%30'a karşı %17), omuz distosisi oranının (%3'e karşı %1) ve LGA fetüs oranının (%35'e karşı %14) normal gebelerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [64].

Gestasyonel diyabetli olgularda makrozomi ve doğum eyleminin ilerlememesi nedeni ile yapılan sezaryenler ile gebenin VKİ arasında pozitif ilişki varken, parite ile negatif bir ilişki olduğu izlenmiştir [96].

DOĞUMUN ZAMANLAMASI VE DOĞUM ŞEKLİ

Doğum fetal akciğer maturasyonu sağlanana kadar geciktirilmelidir. Kan şekeri regülasyonu için insülin uygulaması yapılıyorsa ve 38. gebelik haftası tamamlandığında özellikle de “Large for Gestational Age” (LGA) fetüsten şüpheleniliyorsa doğum kararı verilmelidir [1]. Kan şekeri değerleri, diyet ile kontrol altına alınmış ise 42. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi sağlanmalıdır [97]. GDM’li gebelerde 40. haftadan sonra gebeliğin devamı durumunda perinatal mortalite ve morbiditede artış olup olmadığı açık değildir. Bu nedenle eğer gebeliğin 40. haftadan sonra devamı planlanıyorsa bu durumda fetal izlemin artırılması gereklidir. Tahmini fetal ağırlık 4500 gramdan fazla ise doğum travması ve omuz distosisi riskini azaltmak için elektif sezaryen önerilebilir. Ancak ultrasonografik olarak yapılan tahmini fetal ağırlık ölçümlerinin belirleyici değerinin zayıf olduğu dikkate alınmalıdır.

Travay ve doğum sırasında glukoz kontrolü

Travay, gebenin insülin ihtiyacının normal zamandakine göre değişiklik gösterebileceği bir dönemdir [98]. Doğum sırasında gebenin hiperglisemiye girmesi engellenmelidir, çünkü annedeki hiperglisemi yenidoğanda hipoglisemi riskini artırabilir. Ayrıca hiperglisemi sırasında laktat birikimi ve pH’da düşme, fetal asidoza yol açabilir. Travay ve doğum esnasında maternal hiperglisemi ve ilişkili kötü fetal cevabı önlemek için maternal plazma glukoz seviyeleri 72-144mg/dL arasında tutulmalıdır [98]. Gebeliği süresince kan şekeri regülasyonu için insüline ihtiyaç duymuş olan GDM’li hastaların büyük çoğunluğunda travay sırasında insülin ihtiyacı azalır [1], bu nedenle spontan doğumun veya eylem indüksiyonunun başlangıcından itibaren kan şekeri düzeylerine göre gerekirse insülin enjeksiyonu veya infüzyon yoluna gidilmelidir. Elektif olarak sezaryen planlanan hastada kan şekeri düzeyi istenen sınırlarda ise sabahki insülin dozu yapılmamalıdır [1].

Hastaların postpartum takibi

Postpartum dönemde gebelik hormonlarının hızlı düşüşü, insülin duyarlılığını artırır ve bu olay emzirme ile daha da artar. GDM’li kadınların çoğunda doğumdan sonra

glukoz toleransı normale döner ancak doğumdan 6-12 hafta sonra 75g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi ile annenin kan şekeri durumu tekrar değerlendirilmelidir. Eğer postpartum dönemde kan glukoz düzeyleri normal ise her üç yılda bir test tekrarlanmalıdır. Beş yıllık bir takipte tip II DM gelişme riski hastanın tanı aldığı gebelik haftasına, tanı sırasında diyabetin şiddetine, postpartum ilk kan şekeri kontrolündeki glukoz düzeylerine, β -hücre fonksiyonundaki bozulmanın derecesine, obezite ve aile öyküsü gibi faktörlere bağlıdır [1]. GDM sonrası tip II DM gelişmesi halinde uzun dönemde hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi ciddi problemlerde artış izlenir. Diyabet ve obezite metabolik sendromun komponentleridir ve bunlar gebeliğinde GDM tanısı alan hastalarda uzun dönem komplikasyonlar olarak karşımıza çıkar [99].

Gestasyonel diyabetin hastanın bir sonraki gebeliğinde tekrarlama oranı %33-69 arasında değişmektedir [100]. Major ve ark.'larının 78 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında, gebeliğinde GDM gelişmiş olup postpartum OGTT değerleri normal olan olguların %69'unda takip eden gebelikte GDM'nin tekrar ettiği gözlenmiştir. Bu hastaların ortak özellikleri vücut-kütle indekslerinin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması, iki gebelik arasında 2 yıldan az zaman geçmiş olması, 24. gebelik haftasından önce GDM tanısı almış olması, tedavi için insüline gereksinim duyması ve iki gebelik arasında hastanın kilo alımının 7kg üzerinde olmasıdır [101].

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Kasım 2006 ile Şubat 2008 tarihleri arasında rutin gebelik takibi için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş olan ve çalışmaya katılmak için sözlü olarak onam veren bütün tekil ve çoğul gebeler çalışmaya dahil edildi. Hastalara OGTT ve yapılacak çalışma konusunda bilgi verildi. Çalışma öncesinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TT-07-29).

Gebelik öncesinde tip I veya tip II DM tanısı almış olan, önceki gebeliğinde GDM öyküsü olan, kan glukoz düzeyini etkileyebileceği bilinen bir endokrin hastalığı (Cushing hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi, Addison hastalığı, hipofiz yetmezliği, akromegali v.s.) veya ilaç kullanım öyküsü olan gebeler ile fetusta konjenital anomali olduğu bilinen gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalara 24-28. gebelik haftası arasında 100g OGTT yapıldı. Gebelik haftası son adet tarihine (SAT) ve/veya SAT'ını hatırlayamayanlarda ilk trimesterde yapılmış olan baş-popo mesafesi ölçümü esas alınarak hesaplandı. OGTT planlanan gebelere bir gece öncesi saat yirmi dördten sonra aç kalması ve testten önce 3 gün boyunca karbonhidrattan zengin (150g/gün) diyet alması söylendi. En az sekiz saatlik açlık sonrası gebeler sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında polikliniğimize başvurdu. Hastalardan açlık serum insülin ve plazma glukoz düzeyleri bakmak için periferik bir venden toplam 5mL kan alındı. Daha sonra gebelerden 100g glukozu bir su bardağı suda karıştırıp 10 dakikada içmeleri istendi. Kusma nedeniyle testi tamamlayamayan

gebelere bir hafta sonra test tekrar uygulandı. Gebeler test süresince sigara içmediler, test süresi olan 3 saat boyunca oturarak istirahat ettiler ve herhangi başka bir fiziksel aktivitede bulunmadılar. Glukoz yüklemesini takiben birinci, ikinci ve üçüncü saatlerde tekrar periferik venöz kandan plazma glukoz düzeyi ölçüldü. Glukoz düzeyleri venöz serumda glukoz oksidaz tekniği ile ölçüldü. Açlık serum kan insülin düzeyleri ise “insulin-immunoradiometric assay” (INS-IRMA) yöntemi ile ölçüldü.

Bütün gebelerin yaşı, gebelik sayısı, paritesi, abortus sayısı, OGTT'nin yapıldığı sıradaki tartıları, gebelik öncesi tartıları ve boyları, makrozomik bebek ($\geq 4000g$) doğum öyküsü, OGTT sırasında bulantı veya kusma olup olmadığı, ailede diyabet öyküsü ile ilgili anamnez alınıp bilgisayarda oluşturulmuş olan bir veritabanına kaydedildi. Vücut ağırlığı ve boydan “Vücut-kütle indeksi” (VKİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Vücut kütle indeksi} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{(\text{Boy (m)})^2} = \text{kg/m}^2$$

Açlık plazma glukoz ve açlık serum insülin değerleri kullanılarak insülin sensitivite indeksleri (İSİ) hesaplandı. Bu hesaplamalar aşağıdaki formüllere göre yapıldı:

$$G_0 = \text{Açlık glukoz (mg/dL)}$$

$$I_0 = \text{Açlık insülin (}\mu\text{U/mL)}$$

$$\text{Açlık plazma glukoz / Açlık serum insülin} = G_0 / I_0$$

$$\text{HOMA-1} = G_0 \times I_0 / 405$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log[G_0] + \log[I_0])$$

$$\text{HOMA-1}\% \beta = 20 \times I_0 / (G_0 - 3.5)$$

HOMA-2, HOMA-2% β , HOMA-2IR ve HOMA-2S değerleri Oxford Üniversitesi'nde Dr. Jonathan C. Levy ve Dr. David R. Matthews tarafından geliştirilen bir Windows Excel programı yardımıyla hesaplandı. Bu programa “www.dtu.ox.ac.uk.” adlı internet sitesinden ulaşıldı.

Glukoz için alınan 4 kan örneğinden 2 veya daha fazla değer eşik değerleri aşması durumunda GDM tanısı konuldu. Tanı için hem CC (açlık, 1., 2., ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla 95, 180, 155 ve 140 mg/dL) hem de NDDG kriterleri

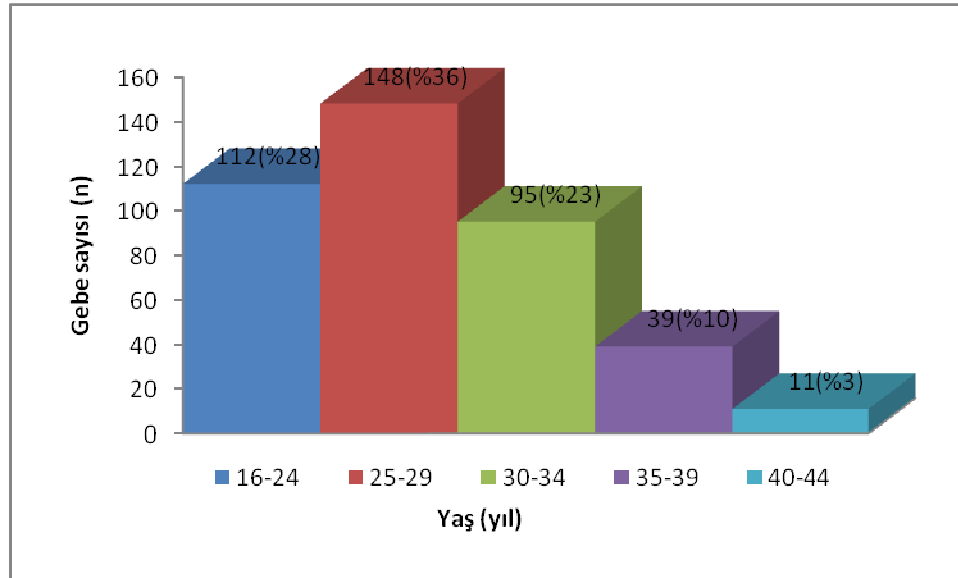
(açlık, 1., 2., ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla 105, 190, 165 ve 145 mg/dL) kullanıldı. Bu kriterlere göre istatistiksel hesaplamalar ayrı ayrı yapıldı. GDM tanısı alan hastalar endokrinoloji bölümüne yönlendirilerek glisemik kontrol için diyet/insülin tedavileri düzenlendi. GDM tanısı alan gebelerin tedavilerinin nasıl yapılmış olduğu (diyet veya insülin) kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizinde MedCalc 9.2 paket programı (MedCalc Statistical Software, Mariakerke, Belgium) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediğinden iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerlerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. CC ve NDDG kriterlerine göre yaş, VKİ, açlık plazma glukoz seviyesi, açlık serum insülin seviyesi, açlık plazma glukozun açlık serum insüline oranı, HOMA-1% β , HOMA-1, QUICKI, HOMA-2% β , HOMA-2S ve HOMA-2IR değişkenlerinin gebeleri GDM olup olmamasına göre ayırmadaki performansının ve en uygun kesim noktasının belirlenmesi için ROC (“receiver operator curve”) analizi yapıldı. Kategorik verilerin analizi için χ^2 testi yapıldı. Sensitivite, spesifisite, pozitif olasılık oranı ve negatif olasılık oranı standart 2x2 tabloları kullanılarak hesaplandı. Sensitivite ve spesifisite değerlerinden yola çıkılarak yanlış negatif ve yanlış pozitiflik değerleri hesaplandı.

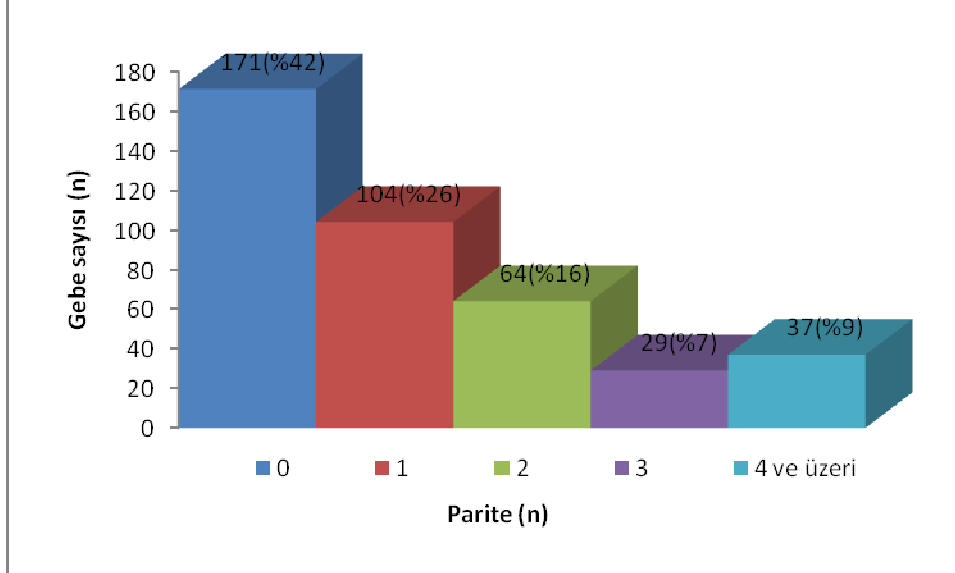
4. BULGULAR

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 405 gebeye 100g OGTT yapıldı. Hastaların tümünün doğum bilgisine ulaşıldı ve hepsi çalışmaya alındı. Bu gebeliklerden 397'si tekil, 6'sı ikiz ve 2'si üçüz gebelikti. Gebelerin yaş ortalaması 28 ± 5.5 yıl (16-44) idi. Yüz on iki (%27.7) gebenin yaşı 25'den küçükken, 293 (%72.4) gebenin yaşı 25'den büyüktü. Çalışmaya dahil edilmiş olan gebelerin yaş dağılımı Şekil 1'te gösterilmiştir.



Şekil 1. Gebelerin (n=405) yaş aralıklarına göre dağılımı. Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

Gebelerin ortalama paritesi 1.1 ± 1.2 (0-6) olup, 171 gebe (% 42) nullipar, 104 gebe primipar (%26) ve 130 gebe (%32) multipar idi. Pariteye göre gebelerin dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Çalışmaya alınmış olan gebelerin (n=405) paritelerine göre dağılımı

Gebelerin gebelik öncesi VKİ (VKİö) ve 100g OGTT’nin yapıldığı sıradaki VKİ (VKİt)’leri sırasıyla 24.6 ± 4.3 kg/m² (16.6-40.7) ve 27.8 ± 4.3 kg/m² (17.3-43.1) idi. Gebelerin VKİö ve VKİt’lerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların gebelik öncesi %13’ünün obez (VKİ \geq 30 kg/m²) olduğu ve bu oranın test yapıldığı sırada %29 olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelerin (n=405) gebelik öncesi ve test yapıldığı sıradaki VKİ’lerine göre dağılımı

VKİ (kg/m ²)	Gebe sayısı (n)	
	Gebelik öncesi	24-28. gebelik haftası
< 25	237 (59)	113 (28)
25-29	113 (28)	174 (43)
30-35	50 (12)	100 (25)
>35	5 (1)	18 (4)

Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

Bu çalışmada CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 22'sinde (%47.8) aile öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 359 gebenin 105'inde (%29.2) aile öyküsü mevcuttu. CC kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında aile öyküsü bakımından fark anlamlı idi ($p=0.017$). NDDG kriterlerine göre ise GDM tanısı almış olan 25 gebenin 10'nunda (%40) aile öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 380 gebenin 117'sinde (%30.8) aile öyküsü mevcuttu. NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında aile öyküsü bakımından fark anlamlı değildi ($p=0.460$).

Gebeler makrozomik doğum öyküsü açısından değerlendirildiğinde, CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 1'sinde (%2.2) makrozomik doğum ($\geq 4000g$ bebek) öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 359 gebenin 23'ünde (%6.4) makrozomik doğum öyküsü mevcuttu. CC kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında makrozomik doğum öyküsü bakımından fark anlamlı değildi ($p=0.501$). NDDG kriterlerine göre ise GDM tanısı almış olan 25 gebenin 1'inde (%4) makrozomik doğum öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 380 gebenin 23'ünde (%6.1) makrozomik doğum öyküsü mevcuttu. NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında makrozomik doğum öyküsü bakımından fark anlamlı değildi ($p=1.0$).

Çalışmaya katılan gebelere ortalama 26.9 ± 1.2 gebelik haftaları arasında 100g OGTT yapıldı. Gebelerin test yapıldığı sırada 331'inde (%81.7) bulantı olurken, 74'ünde (%18.3) bulantı gelişmedi. Yine test sırasında gebelerden 10'u (%2.5) kusarken, 395 (%97.5) gebede kusma görülmedi. Kusma nedeniyle testi tamamlayamayan gebelere bir hafta sonra test tekrar edildi. Bu hastaların hiçbirisinde ikinci defa kusma görülmedi. Test sonuçları CC kriterlerine göre değerlendirildiğinde 405 gebenin %11.4'ünde (46 olgu) GDM tanısı konurken, NDDG kriterlerine göre bu oranın %6.2 (25 olgu) olduğu saptandı. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 21 gebenin OGTT sonuçları NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde bu gebeler GDM tanısı almadılar. Toplam 8 çoğul gebeliğin hiçbirisinde GDM saptanmadı.

CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan olguların açlık kan şekeri, birinci, ikinci ve üçüncü saat plazma glukoz değerleri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. CC (n=46) ve NDDG (n=25) kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin 100g OGTT sonuçlarına göre dağılımı

		GDM tanısı almış olan gebeler		GDM tanısı almamış olan gebeler		
PG (mg/dL)	Kriter	Ortanca (min-maks)	Ortl. ± SS	Ortanca (min-maks)	Ortl. ± SS	p
Açlık	CC	91 (63-142)	91.9±17.7	79 (52-132)	79.4±9.6	<0.001
	NDDG	90 (66-142)	94.5±20.2	79 (52-132)	79.9±10.1	<0.001
1. saat	CC	187 (135-296)	191.6±32.2	127 (56-224)	128.4±28.7	<0.001
	NDDG	194 (135-296)	204.0±37.8	129.5 (56-224)	131.1±30.2	<0.001
2. saat	CC	172.5 (105-284)	174.2±27.3	114 (60-199)	114.6±22.5	<0.001
	NDDG	176 (137-284)	180.2±31.0	115 (60-199)	117.5±25.4	<0.001
3. saat	CC	124.5 (55-203)	123.8±33.4	96 (50-166)	93.7±23.1	<0.001
	NDDG	129 (66-203)	131.2±36.2	96 (50-166)	94.9±23.9	<0.001

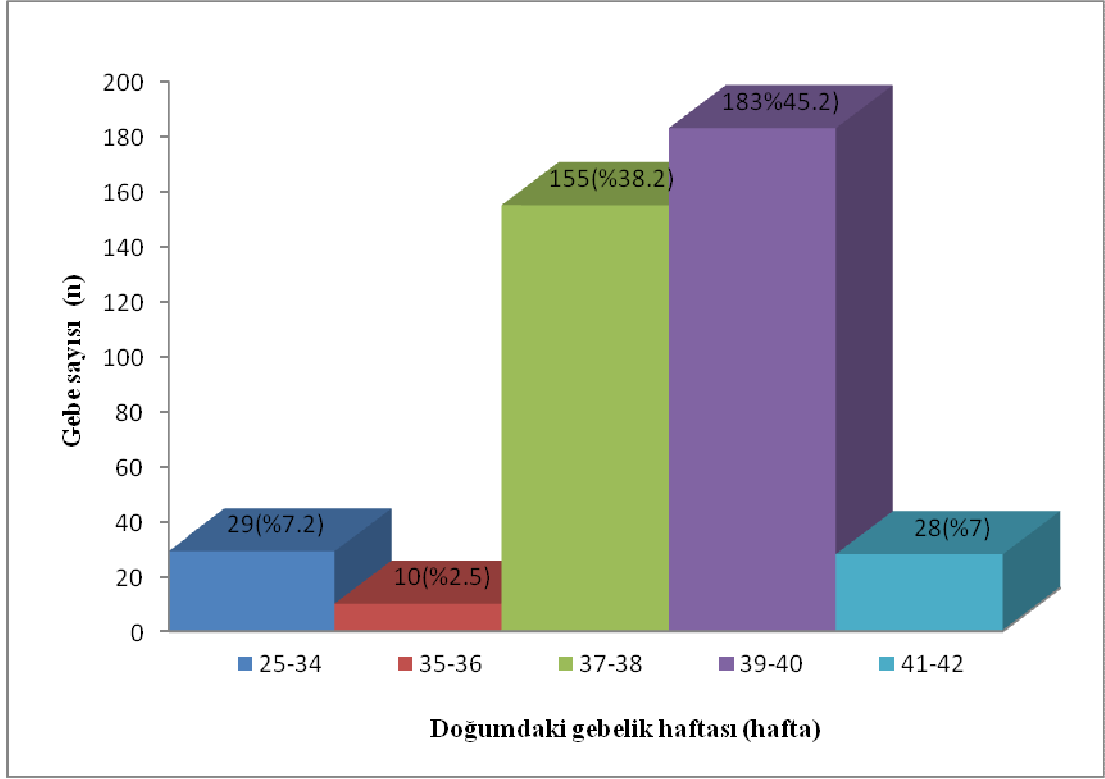
PG, plazma glukoz değeri

Glisemik kontrolün sağlanması için CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin %'15.2'sinde (46 olgunun 7'si) kiloya göre düzenlenen diyet tedavisine ek olarak insüline ihtiyaç duyulurken, bu oran NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olanlarda %8 (25 olgunun 2'si) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.478).

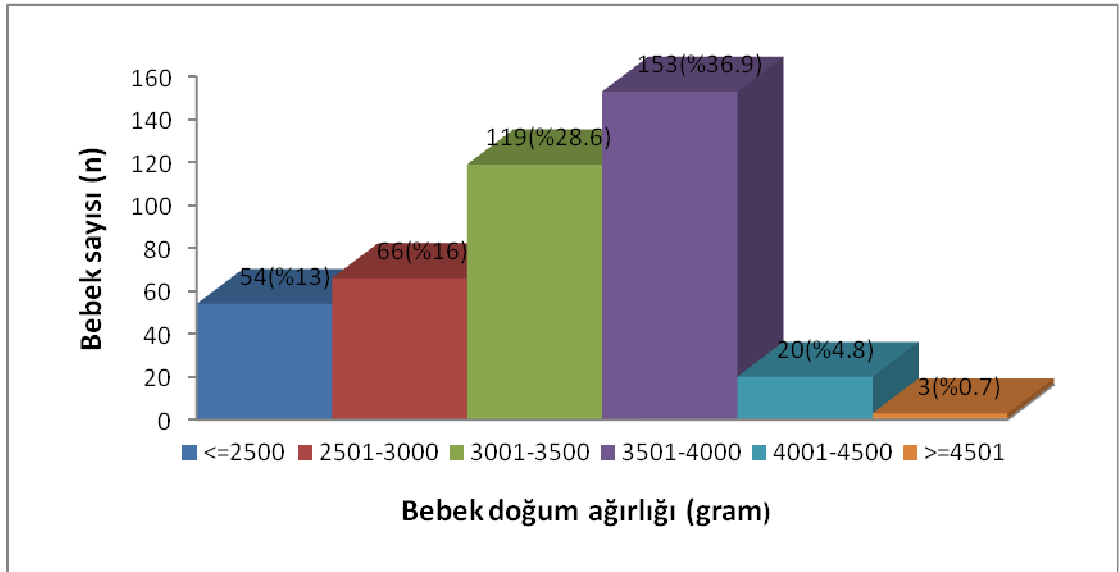
Gebelerin 120'sinin (%29.6) gebeliği sezaryen ile sonlandırılırken, 285 (%70.4) gebe vaginal yolla doğurdu. Sezaryen endikasyonları eski sezaryen (n=34), prematürite (n=13), koryoamnionit (n=4), ikiz gebelik (n=6), üçüz gebelik (n=2), total plasenta previa (n=6), makat prezantasyonu (n=8), baş-pelvis uygunsuzluğu (n=32), kol geliş (n=2), intrapartum fetal distres (n=6), fetal makrozomi (n=5) ve anhidramnionoz (n=2) idi. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olguların 18'inde (%39.1) doğum sezaryenle, 28'inde (%60.9) ise vaginal yolla gerçekleşti. NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin ise 8'inde (%32) doğum sezaryenle, 17'sinde (%68) ise vaginal yolla gerçekleşti.

Çalışmaya dahil edilen 405 gebeden (6 ikiz ve 2 üçüz gebelik) doğan toplam 415 bebeğin doğum anındaki ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 38±2.8 hafta (25-42) ve 3303.4±679.8g (740-4980) idi. Gebelerin doğum haftasına göre

dağılımı Şekil 3'de ve bebeklerin doğum tartısına göre dağılımı Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Gebelerin (n=405) doğum haftalarına göre dağılımı



Şekil 4. Çalışmaya alınmış olan gebelerden doğan bebeklerin (n=415) doğum ağırlıklarına göre dağılımı

Anneleri CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan yenidoğanların doğum ağırlıklarına göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin bebeklerinin (n=415) doğum ağırlıklarına göre dağılımı

Doğum ağırlığı (g)		≤ 2500	2501-3000	3001-3500	3501-4000	4001-4500	≥4501
GDM tanısı almış olan annelerin bebekleri	CC (n=46)	0	8	14	21	3	0
	NDDG (n=25)	0	6	7	10	2	0
GDM tanısı almamış olan annelerin bebekleri	CC (n=369)	54	60	105	133	15	2
	NDDG (n=390)	54	61	111	143	19	2

Bebek doğum ağırlığı ile CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan olgular arasındaki ilişki incelenirken 37 haftanın altındaki preterm doğan bebekler (n= 49) dikkate alınmadı. OGTT sonuçları (açlık, birinci, ikinci ve üçüncü saat plazma glukozu) ile bebek doğum tartısı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (0. dakika için p=0.140, 1. saat için p=0.190, 2. saat için p=0.854, 3. saat için p=0.589). Preterm doğan bebekler çıkarıldığında geriye kalan 366 fetustan 40 tanesinin makrozomik (doğum ağırlığı ≥4000g) olduğu saptandı. NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı 3400.8±518.6g, GDM tanısı almamış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı 3468.9±430.9g idi (p=0.537). CC kriterlerine göre ise GDM tanısı almış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı 3512.6±466.3g, GDM tanısı almamış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı 3457.3±432.9g idi (p=0.299). CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 6'sının (%13) bebeği makrozomik iken, NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 25 gebenin 2'sinin (%8) bebeği makrozomikti. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebeler ile NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin makrozomik bebek doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.704). Ayrıca makrozomik yenidoğan sıklığı CC

ve NDDG'ye göre GDM tanısı almış olan ve olmayan olgularda benzerdi (CC için %13 ve %9.2; NDDG için %8 ve %9.7).

Bebek doğum ağırlığı ile açlık plazma glukoz düzeyi, açlık serum insülin düzeyi, açlık plazma glukoz/açlık serum insülin oranı, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR ve HOMA-2S parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Buna karşın bebek doğum ağırlığı ve gebenin test yapıldığı zamanki VKİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.02).

100g OGTT yapılan gebelerden alınan kanda açlık plazma glukoz, açlık serum insülin bakıldı ve bu iki değerden yola çıkılarak insülin sensitivite indeksleri hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olanlar ve GDM tanısı almamış olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu grupların anne yaşı, gebelik öncesi VKİ (VKİö), testin yapıldığı andaki VKİ (VKİt), açlık plazma glukoz seviyesi, açlık serum insülin seviyesi, açlık plazma glukozunun açlık serum insüline oranı, HOMA-1%β, HOMA-1, QUICKI, HOMA-2%β, HOMA-2S ve HOMA-2IR değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. NDDG ve CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Kriter	GDM tanısı almış olan gebeler		GDM tanısı almamış olan gebeler		P
		Ortanca (min-maks)	Ortl.±SS	Ortanca (min-maks)	Ortl.±SS	
Yaş (yıl)	CC	28 (21-42)	30±5.8	27 (16-44)	27.7±5.4	0.02
	NDDG	28 (21-42)	29.2±5.8	27.5 (16-44)	27.9±5.4	0.356
VKİt (kg/m ²)	CC	28.9 (19.4-38.6)	28.8±4.9	27.1 (17.3-43.1)	27.6±4.2	0.096
	NDDG	27.1 (19.4-38.7)	27.9±5.7	27.2 (17.3-43.1)	27.7±4.2	0.869
VKİö (kg/m ²)	CC	25.4 (16.6-34.1)	25.5±4.5	23.7 (16.9-40.7)	24.5±4.3	0.064
	NDDG	24.1 (16.6-34.1)	24.9±5.2	23.9 (16.9-40.7)	24.6±4.2	0.765
Açlık plazma glukoz (mg/dL)	CC	91 (63-142)	91.9±17.7	79 (52-132)	79.4±9.6	<0.001
	NDDG	90 (66-142)	94.5±20.2	79 (52-132)	79.9±10.1	<0.001
Açlık serum insülin (µU/mL)	CC	10.6 (2.4-48.8)	14.5±11.5	10.2 (2.1-44.2)	12.2±7.4	0.735
	NDDG	9.7 (2.4-48.8)	13.5±11.4	10.26 (2.1-45.6)	12.4±7.7	0.722
açlık plazma glukoz/açlık serum insülin	CC	8.2 (1.8-45.3)	12.2±11.3	7.41 (0.8-40.6)	8.9±5.4	0.639
	NDDG	9 (2.2-45.3)	13.7±12.2	7.41 (0.8-40.5)	9±5.7	0.263
HOMA-1%β	CC	2.54 (0.46-11.77)	3.4±2.6	2.8 (0.51-12.64)	3.2±2	0.539
	NDDG	2.31 (0.46-9.34)	3±2.4	2.8 (0.51-12.6)	3.3±2	0.260
HOMA-1	CC	2.35 (0.54-13.01)	3.3±2.9	2 (0.34-8.49)	2.4±1.5	0.293
	NDDG	2.20 (0.54-13.01)	3.2±3	2 (0.34-11.7)	2.5±1.6	0.794
QUICKI	CC	0.33 (0.27-0.99)	0.4±0.1	0.3 (0.26-0.47)	0.3±0.03	0.308
	NDDG	0.33 (0.27-0.99)	0.4±0.1	0.3 (0.26-0.47)	0.3±0.03	0.843
HOMA-2%β	CC	139.5 (28.50-395.4)	149±92.7	152 (42.2-691.5)	167.9±82	0.071
	NDDG	102.2 (28.5-289.40)	129.3±78.3	151.7 (37.9-691.5)	168.2±83.2	0.021
HOMA-2S	CC	72.65 (16.40-321.0)	100.4±83.7	78.4 (9.40-395.5)	91±55	0.434
	NDDG	72.2 (16.4-321.0)	111.3±89.1	78 (9.4-395.5)	90.8±56.3	0.790
HOMA-2IR	CC	1.40 (0.30-6.10)	1.9±1.4	1.3 (0.30-10.60)	1.5±1.1	0.402
	NDDG	1.30 (0.30-6.10)	1.7±1.4	1.3 (0.30-10.60)	1.6±1.1	0.851

Bu çalışmada NDDG ve CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin VKİö (NDDG kriter alındığında p=0.765, CC kriter alındığında p=0.064) ve VKİt'leri (NDDG kriter alındığında p=0.869, CC kriter alındığında p= 0.096) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin VKİö ve VKİt dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin gebelik öncesi VKİ (VKİö) ve test zamanındaki VKİ (VKİt) dağılımı

VKİ (kg/m ²)	Kriter		GDM tanısı almış olan gebeler	GDM tanısı almamış olan gebeler
< 25	CC	VKİö	21 (45.7)	216 (60.2)
		VKİt	12 (16.1)	101 (28.1)
	NDDG	VKİö	5 (20)	232 (61.1)
		VKİt	9 (36)	104 (27.4)
25-29	CC	VKİö	15 (32.6)	98 (27.3)
		VKİt	14 (30.4)	160 (44.6)
	NDDG	VKİö	7 (28)	106 (27.9)
		VKİt	9 (36)	165 (43.4)
30-34	CC	VKİö	10 (21.7)	36 (10)
		VKİt	16 (34.8)	76 (21.2)
	NDDG	VKİö	10 (40)	36 (9.5)
		VKİt	7 (28)	85 (22.4)
≥ 35	CC	VKİö	0 (0)	9 (2.5)
		VKİt	4 (6.5)	22 (6.1)
	NDDG	VKİö	3 (12)	6 (1.6)
		VKİt	0 (0)	26 (6.8)

Veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin maternal yaşları bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken (p=0.356), CC kriterleri kullanıldığında maternal yaş bakımından istatistiksel anlamlı

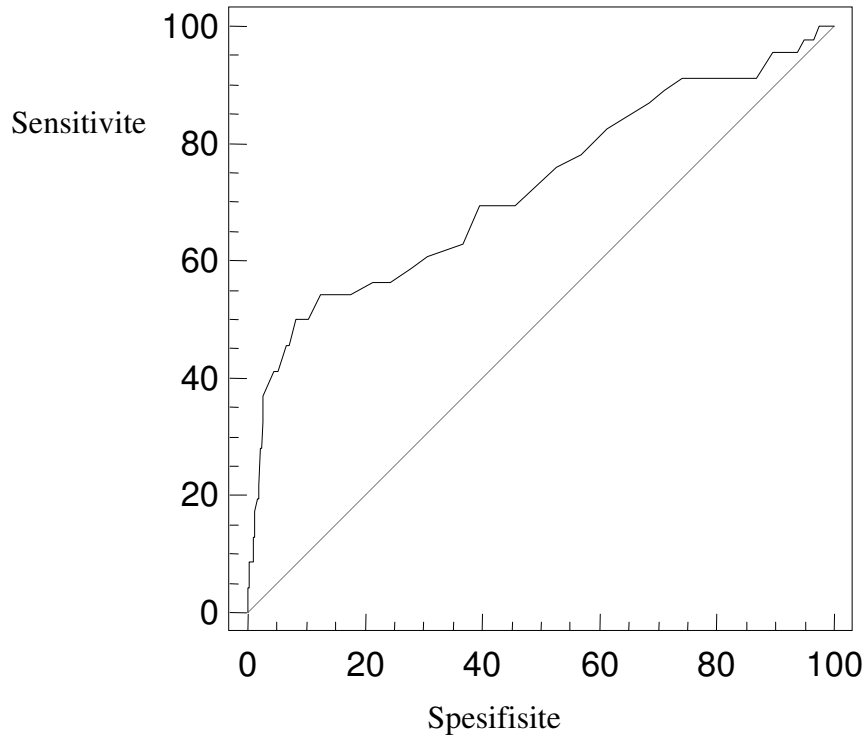
fark olduğu saptandı (p=0.02). Açlık plazma glukoz değerleri açısından bakıldığında hem CC hem de NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). HOMA-2%β indeksi CC kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında benzer olmasına karşın (p=0.071), NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0.021). Diğer insülin sensitivite indeksleri GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında anlamlı farklılık göstermedi. ROC eğrileriyle birlikte her tarama testinin belirleyici değerlerinin özeti Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. ROC eğrileriyle birlikte her tarama testinin belirleyici değeri

Değişkenler	GDM için kriter	Eğri altındaki alan	%95 GA	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif olasılık oranı	Negatif olasılık oranı	Yanlış pozitiflik oranı (%)	Yanlış negatiflik oranı (%)
Açlık plazma glukoz (mg/dL)	CC(>89)	0.724	0.68-0.77	54.4	87.5	4.34	0.52	12.5	45.7
	NDDG(>89)	0.731	0.69-0.77	5.6	85.3	3.8	0.52	14.7	4.4
Açlık serum insülin (µU/mL)	CC(≥16.92)	0.515	0.47-0.57	34.8	81.6	1.89	0.8	18.4	65.2
	NDDG(≤4.1)	0.521	0.47-0.57	2.4	96.3	6.51	0.79	3.7	7.6
Açlık glukoz/ Açlık insülin	CC(≤4.66)	0.479	0.43-0.53	34.8	81.3	1.86	0.8	18.7	65.2
	NDDG(>15.4)	0.567	0.52-0.62	3.6	88.2	3.04	0.73	11.8	6.4
HOMA-1%β	CC(≤1.04)	0.528	0.48-0.58	19.6	95.8	4.68	0.84	4.1	80.4
	NDDG(≤1.36)	0.568	0.51-0.61	3.6	88	2.91	0.73	12.4	6.4
HOMA-1	CC(>4.95)	0.547	0.49-0.59	26.1	9.4	4.26	0.79	6.1	7.4
	NDDG(>4.95)	0.515	0.46-0.56	2.8	9.3	3.94	0.78	7.1	7.2
QUICKI	CC(≤0.3)	0.553	0.50-0.60	28.3	9.2	3.50	0.78	8.1	71.7
	NDDG(≤0.31)	0.519	0.47-0.56	3.6	82.9	2.10	0.77	72.9	6.4
HOMA-2%β	CC(≤3.27)	0.582	0.53-0.63	3.3	9.2	4.04	0.73	8	67.4
	NDDG(≤3.27)	0.638	0.58-0.68	4.4	9.1	5.07	0.61	8.7	5.6
HOMA-2IR	CC(≤2.8)	0.538	0.48-0.58	28.3	92.5	3.76	0.78	7.5	71.7
	NDDG(≤0.5)	0.511	0.46-0.56	2.4	9.3	3.65	0.81	6.6	7.6
HOMA-2S	CC(≤3.48)	0.535	0.48-0.58	28.3	92.5	3.76	0.78	7.5	71.7
	NDDG(>190.8)	0.516	0.46-0.56	2.4	96.6	7.02	0.79	3.4	7.6

GA: Güven aralığı

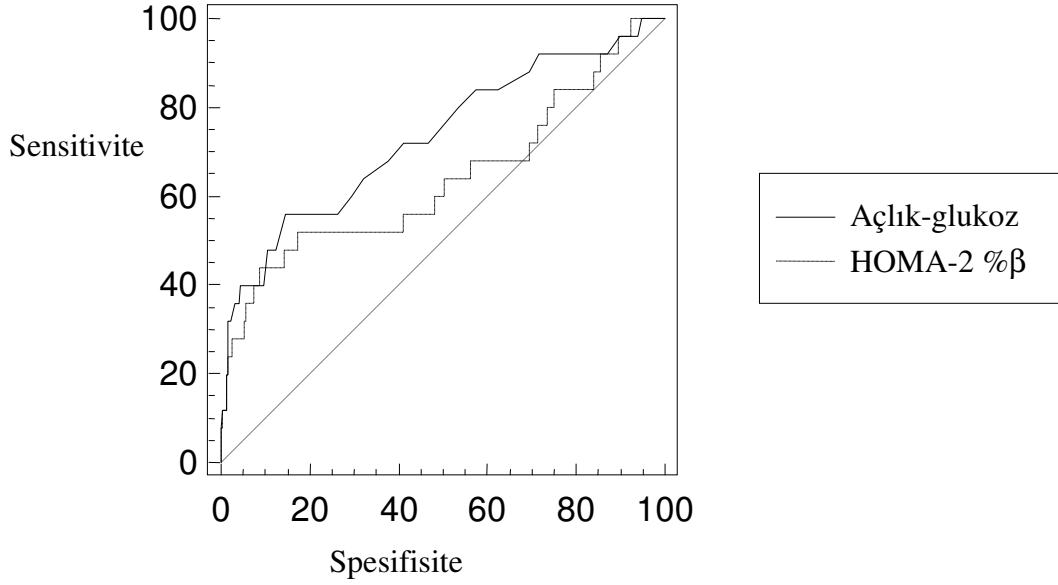
Açlık kan şekeri ölçümünün GDM tanısında bir tarama ve tanı testi olarak eşik değerini tespit etmek için hem CC hem NDDG kriterlerine göre “Receiver Operating Characteristics Curve“ (ROC) hesaplandı. CC kriterlerine göre hesaplanan ROC eğrisi Şekil 5’de gösterilmiştir. Açlık plazma glukoz için eğri altındaki alan 0.724 olarak hesaplandı. Buna göre açlık plazma glukoz düzeyi için eşik değer 89mg/dL olarak bulundu. CC kriterlerine göre GDM tanısı konulan gebeler için bu değerlerin sensitivitesi %54.4, spesifisitesi %87.5, yanlış pozitiflik oranı %12.5, yanlış negatiflik oranı %45.7, pozitif belirleyici değeri %35.7 ve negatif belirleyici değeri %93.7 olarak hesaplandı.



Şekil 5. Açlık plazma glukoz için ROC eğrisi

NDDG kriterlerine göre hesaplanan açlık plazma glukozu ve HOMA-2%β ile ilgili ROC eğrisi Şekil 6’da gösterilmiştir. Açlık plazma glukoz ve HOMA-2%β için eğri altındaki alan sırasıyla 0.731 ve 0.638 olarak hesaplandı. Buna göre açlık plazma glukoz ve HOMA-2%β için hesaplanan eşik değer sırasıyla 89mg/dL ve 82.7 olarak bulundu. Açlık plazma glukoz için hesaplanmış olan eşik değerlerin GDM tanısı için sensitivitesi %56, spesifisitesi %85.3, yanlış negatiflik oranı %44, yanlış pozitiflik oranı %14.7, pozitif belirleyici değeri %20, negatif belirleyici değeri %96.7 olarak

hesaplandı. Buna karşın HOMA-2%β için hesaplanmış olan eşik değerın GDM tanısı için sensitivitesi %44, spesifisitesi %91.3, yanlış negatiflik oranı %56, yanlış pozitiflik oranı %8.7 olup pozitif belirleyici değeri %34.1, negatif belirleyici değeri %91.4 olarak bulundu.



Şekil 6. Açlık plazma glukozu ve HOMA-2%β'nın NDDG kriterlerine kriterlerine göre GDM tanısı almış gebeler için ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Son kırk yıldır yapılan geniş çaplı araştırmalara rağmen hala GDM'nin tanısı, tedavisi ve gebelik üzerine olan olası olumsuz etkileri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. "Her gebe taranmalı mı, yoksa sadece belirli risk faktörü olanlar mı taranmalı?" sorusu halen cevapsızdır. Antenatal kontrollere gelen bütün gebelerin taranmaması güvenli olur mu? Hangi tarama testi veya tanı testi en güveniliridir? Tanıda hangi eşik değerler kullanılmalı? GDM'nin anne ve bebek için kısa ve uzun dönemde olası riskleri nedir ve antenatal dönemde yapılacak olan tedavi perinatal sonuçları değiştirir mi? GDM ve tip II DM arasındaki ilişki nedir? Bu soruların net cevabı henüz bulunmuş değildir [102].

Bu çalışmaya dahil edilmiş olan toplam 405 gebenin OGTT sonuçları hem CC hem de NDDG kriterleri esas alınarak değerlendirildi. CC kriterlerine göre GDM insidansı %11.4 bulunurken, NDDG kriterleri kullanıldığında bu oran %6.2 idi. CC kriterlerinde kullanılan eşik değerler NDDG kriterlerinde kullanılan eşik değerlerden daha düşük olduğundan, CC kriterleri kullanıldığında GDM sıklığının artması beklenen bir sonuçtur. Bu konu ile ilgili yapılmış olan benzer çalışmalarda CC kriterlerine göre GDM sıklığının NDDG kriterlerine göre olan GDM sıklığından yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu göstermektedir [49]. Çalışmamızda CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebeler ile NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin makrozomik bebek doğum oranları, insülin tedavisine gereksinim oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ricart ve ark.'ları da İspanyol popülasyonunda NDDG kriterleri yerine CC kriterlerini kullanmanın maternal ve perinatal sonuçlar açısından farklarını araştırdıkları

çalışmada, CC kriterleri kullanıldığında GDM tanı oranının %31.8 oranında artmasına karşın sezaryen ve fetal makrozomi sıklığının anlamlı ölçüde değişmediğini bildirmişlerdir [103].

Günümüzde GDM tanısında hangi kriterlerin kullanılması gerektiği konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. GDM prevalansı, toplumlar arası fark göstermekle birlikte, %1-14 arasında değişmektedir. GDM tanısında NDDG kriterlerinin kullanılmış olduğu çalışmalarda ise bu oran %3-6 olarak bildirilmektedir [104,105]. Türkiye'nin değişik yörelerinde CC kriterleri kullanılarak yapılmış olan çalışmalarda GDM prevalansının %3-8 arasında değiştiği saptanmıştır [106]. Bu çalışmalardaki gebelerin VKİ'leri, yaşları ve pariteleri bizim çalışmamızdaki olgularla benzer olmasına rağmen GDM insidansını daha yüksek bulmamızın sebebi popülasyonların beslenme alışkanlıklarının veya diyabete genetik yatkınlıklarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Fetal makrozomi GDM'nin önemli perinatal komplikasyonlarından birisidir. Çalışmamızda 100g OGTT sırasındaki maternal plazma glukoz düzeyleri ile yenidoğan bebeklerin doğum tartıları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı saptandı. Ayrıca NDDG yerine CC kriterlerini kullandığında GDM sıklığının yaklaşık iki kat arttığı saptanmasına rağmen her iki gruptaki makrozomik yenidoğan sıklığının benzer olduğu görüldü (%8 ve %13). Dolayısı ile NDDG yerine CC kriterleri kullanıldığında daha fazla gebeye GDM tanısı konmasına rağmen bu durum fetusların perinatal akıbetleri üzerine herhangi bir olumlu etki göstermemektedir. Makrozomik fetus sıklığının CC'ye göre ve NDDG'ye göre GDM tanısı almış olan ve olmayan olgular arasında benzer olması GDM tanısının ve dolayısı ile OGTT'nin makrozomik fetusların saptanmasında duyarlı bir test olmadığını da düşündürmektedir. Literatürde buna benzer sonuçlar bildirilmiştir [62-64, 107]. Bu bulgular fetal makrozominin gelişiminde maternal glisemik kontrol dışında başka metabolik bozuklukların da etkin olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim son yıllarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada maternal plazma lipid konsantrasyonu ile yenidoğan doğum tartısı arasındaki ilişkinin açlık maternal plazma glukoz düzeyi ile olan ilişkiden daha kuvvetli olduğu bildiren çalışmalar vardır [108-110]. Diğer yandan kliniğimizin tedavi protokolü gereği CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan bütün gebelerde diyet ve/veya insülin ile glisemik kontrol sağlanmış olduğundan en azından bir kısım fetusta makrozominin gelişmesi önlenmiş olabilir. Bu durum GDM

tanısı almış olan ve olmayan olgularda neden benzer fetal makrozomi oranları görülmüş olduğunu da açıklayabilir.

Maternal yaş GDM için önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmekte, yaş arttıkça GDM sıklığının arttığı bildirilmektedir [95]. Bu çalışmada da CC veya NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin yaşı GDM tanısı almamış olanlara kıyasla daha büyük bulunmuş olmasına rağmen, bu fark sadece CC'ye göre tanı konulan ve konulmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. NDDG'ye göre GDM tanısı konulan ve konulmayan olgular arasında maternal yaş bakımından anlamlı fark yoktu. Bu sonuç NDDG'ye göre GDM tanısı almış olan olgu sayısının (n=25) az olmasına bağlı olabilir.

Maternal yaş için sınır değer çoğu çalışmada 25 yaş olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmaya alınmış olan 112 gebenin (%27.7) yaşı 25'den küçükken, 293 gebenin (%72.4) yaşı 25'den büyüktü. ACOG 24-28. gebelik haftaları arasında her gebenin GDM yönünden iki basamaklı olarak taranmasını önerirken, ADA GDM tanısında yaşı seçici tarama kriterlerinden biri olarak kabul etmekte ve sadece 25 yaşın üzerindeki gebelerde OGTT ile tarama önermektedir. Bu şekilde maliyette %50 oranında azalmaya karşın sensitivitenin sadece yaklaşık %5 oranında azalacağını (%79'e karşın %74) bildirmektedir [15]. Bizim çalışmaya dahil edilmiş olan gebelerin %72.4'ü 25 yaş üzerinde olduğundan yaş kriterini esas alan bir tarama ile gebelerin yaklaşık %30'nun taranmasına gerek kalmayacak ve bu şekilde maliyetin düşmesi sağlanabilecektir. Buna karşın CC'ye göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 8'i 25 yaşın altında olduğundan, sadece yaşa göre tarama yapılması halinde olguların yaklaşık %18'si saptanmamış olacaktır.

GDM için diğer bir risk faktörü DM yönünden aile öyküsünün olmasıdır. Bu çalışmada CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 22'sinde (%47.8) aile öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 359 gebenin 105'inde (% 29.24) aile öyküsü mevcuttu. CC kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında aile öyküsü bakımından fark anlamlı idi ($p=0.017$). NDDG kriterlerine göre ise GDM tanısı almış olan 25 gebenin 10'nunda (%40) aile öyküsü varken, GDM tanısı almamış olan 380 gebenin 117'sinde (%30.8) aile öyküsü mevcuttu. NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında aile öyküsü bakımından anlamlı fark yoktu. NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gruplar arasındaki farkın

anlamli çıkmaması GDM tanısı almış olan gebe sayısının (n=25) az olmasına bağlı olabilir.

Makrozomik bebek doğum öyküsü ve artmış VKİ GDM için diğer risk faktörlerini oluşturmasına rağmen [111], bu çalışmada hem CC hem de NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gruplar arasında makrozomik bebek doğum öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin VKİö ve VKİt'lerinin benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı. Bu bulgular Di Cianni ve ark.'larının 3950 gebeyi GDM yönünden taramaları neticesinde aile hikayesi ve gebelik öncesi VKİ'nin otuzdan büyük olması gibi faktörlerin GDM riskini arttırdığını bildiren çalışmanın sonuçlarıyla ters düşmektedir [112]. Saunders ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada obezitenin GDM için risk faktörü olduğunu bulmuşlardır [113]. Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz popülasyonun gebelik öncesinde sadece %13'ünün obez olmasına rağmen GDM sıklığının diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek çıkılmış olması seçilen popülasyonun beslenme alışkanlığı veya genetik faktörlerinin farklı olmasına bağlı olabilir.

Günümüzde ACOG ve ADA bütün gebelerin 50g OGTT ile taranması ve test sonucu pozitif çıkan gebelere (Glukozu içtikten 1 saat sonra bakılan plazma glukoz düzeyinin ≥ 140 mg/dL olması) 100g OGTT yapılmasını önermesine rağmen, GDM ile ilişkili ideal tarama yöntemi konusundaki tartışmalar devam etmektedir [15, 28]. GDM taraması veya tanısı için OGTT yerine alternatif yöntemler olarak düşünölen glukozüri, HbA1c veya rastgele bir zamanda plazma glukoz düzeyinin tayini gibi yöntemlerden sensitiviteilerinin düşük olması nedeniyle büyük oranda vazgeçilmiştir [42, 114]. Günümüzde GDM tanısı için altın-standart test olarak 100g OGTT kullanılmasına rağmen bu test zaman alıcı, öncesinde diyet hazırlığı gerektiren, VKİ'lere bakılmaksızın herkese aynı doz glukoz yüklenen, gebelerde test sırasında bulantı veya kusmaya yol açabilen, dolayısı ile yan etkisi fazla olan bir testtir [115].

Tedavi edilmemiş GDM'li olguların morbiditesi tanısı zamanında yapılmış ve tedavi alan gruba göre belirgin olarak artmış olduğundan, GDM taramasında kullanılacak ideal testin sensitivitesi yüksek yani yanlış negatifliği düşük olan bir test olması arzu edilir. [4]. Birçok merkezde yapılan çalışmalar 50g OGTT'nin yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğunu ortaya koyarken, diğer bazı çalışmalar bu sonucu desteklememiştir [116, 117].

GDM taramasındaki yöntemlerden biri açlık glukoz veya açlık-tokluğa bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında yapılan kan şekeri ölçümüdür. Uygulama kolaylığı bu yöntemlerin popülaritesini artırsa da, GDM tanısındaki güvenilirlikleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir [36, 37]. Yapılan çalışmalar açlık glukoz ölçümünün sensitivite ve spesifitesinin 50g OGTT'nin sensitivite ve spesifitesine eşit veya daha yüksek olduğunu göstermiştir [37, 53, 118-121]. Ancak açlık kan şekeri ölçümü ile ilgili çalışmalar farklı ırk ve etnik gruplarda yapıldığından çok farklı eşik değerler (72-105 mg/dL) kullanılmıştır. GDM taraması veya tanısında açlık kan şekeri ölçümünün evrensel olarak kullanılabilmesi için uygun bir eşik değer bulunması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda hem CC hem NDDG kriterlerine göre gebeler GDM tanısı almış olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrıldığında, açlık kan şekerinin GDM olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Eşik değer 89 mg/dL alındığında açlık kan şekeri ölçümünün sensitivitesi %54.4 bulundu. Buna karşın Kauffman ve ark.'ları plazma glukoz konsantrasyonu için 92 mg/dL eşik değerinin GDM tanısında %76 sensitiviteye sahip olduğunu bildirmiştir [17]. Bu sonuçlar arası farklılık test yapılan popülasyonun demografik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Dokuların insüline yanıtını belirleyen temel etken genetik faktör olmasına rağmen, obezite, yaş ve ırk gibi nedenler de dokuların insüline yanıtını belirlemede önemlidir [7]. Gebelikte çeşitli maternal ve plasental hormonlar (östrojen, progesteron, İPL, plasental ACTH, plasental büyüme hormonu) annedeki insülin duyarlılığını azaltırlar [7, 8]. İnsülin duyarlılığındaki azalmayı dengelemek için pankreastan insülin salınımı artar ve böylece hiperinsülinemi oluşur. Bu olay gebe olmayan popülasyonda tip II DM'nin ve gebelerde ise GDM'nin temel oluşum mekanizmasıdır. Pankreas yeterli insülin salgılayamadığı durumda annede hiperglisemi gelişir, ancak plasentadan glukoz ve aminoasitlerin taşınması olayı bozulmadığından fetal kanda bu maddelerin artması fetusta insülin salınımının artmasına, hiperinsülinemi de makrozomiye neden olur.

GDM'nin patogenezinde temel olay periferik dokularda artmış insülin direnci olduğundan, bu çalışmada gebeler dışındaki popülasyonda (polistik over sendromlu kadınlar, obez adolesanlar vs.) insülin direncini ölçmeye yarayan ve glukoz intoleransını ortaya koymak için önerilen insülin sensitivite indekslerinin GDM tanısında 100g OGTT yerine kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı.

Bakılan değişkenlerden açlık serum insülin, açlık plazma glukoz/açlık serum insülin oranı, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR, HOMA-2S değerleri CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde HOMA-2%β GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında anlamlı fark gösterdi (p= 0.021). Buna göre HOMA-2%β için 82.7 eşik değerinin (≤ 82.7) GDM tanısında %44 sensitivite ve % 91.3 spesifisiteye sahip olduğu görüldü. Gebelerde GDM taraması veya tanısında insülin sensitivite indekslerinin kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Kauffman ve ark.'ları 123 gebeyi içeren çalışmalarında açlık plazma kan şekeri, HOMA-1, QUICKI ve HOMA-2%β'nın GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında anlamlı fark gösterdiğini ve bu indekslerin GDM tanısında faydalı olabileceğini bildirmiştir [17]. Ancak bu çalışmaya katılan gebelerin ortalama VKİ'nin 32 kg/m² oluşu, yani insülin direnci ve GDM için risk taşıyan bir popülasyonu kapsamış olması sonuçların farklı çıkmasının en önemli nedeni olabilir. Başkent Üniversitesinde Özçimen ve ark.'ları gebeliğin birinci trimesterinde GDM'yi tespit etmek için HOMA-IR indeksini kullanıp sonuçları ikinci trimester OGTT sonuçlarıyla karşılaştırdıkları çalışmada, HOMA-IR için 2.6 üzerindeki değerlerin GDM'yi belirlemede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki gebelerin yaşları ve VKİ'leri bizim çalışmamızdaki gebelerle benzer olmasına rağmen sonuçların farklı çıkması bu çalışmanın birinci trimesterde yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir, çünkü gebelik ilerledikçe insülin direncinin arttığı bilinmektedir [106]. Smirnakis ve ark.'ları birinci trimesterin sonu ile ikinci trimesterin başında seks-hormon bağlayıcı globulin (SHBG), C-reaktif protein ve HOMA-IR değerlerini ölçtükleri çalışmada GDM'yi erken dönemde belirlemede SHBG'nün ideal bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir [122]. Ancak insülin direnci genellikle 2. ve 3. trimesterde geliştiğinden bu çalışmanın da sonuçlarının güvenilirliği tartışılabilir. Cohen ve ark.'ları 2. ve 3. trimesterde HOMA-IR ve HÖKT sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada, HOMA-IR'nin her iki trimesterde de insülin direncini ölçmek için uygun bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmaya dahil edilmiş olan gebe sayısının (6 gebe) az olması sonuçları etkilemiş olabilir [123]. Kirwan ve ark.'ları da insülin sensitivitesini belirlemek için HOMA, QUICKI, 100g OGTT ile HÖKT' nin sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada en iyi belirleyici parametrenin OGTT olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu bizim

çalışmamızın sonuçlarını desteklemekle birlikte, çalışmaya dahil edilmiş olan gebe sayısının (15 gebe) az olması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır [59]. Clark ve ark.'ları GDM tanısı almış olan ve olmayan gebeler arasında insülin direnci ile ilişkili parametreleri araştırdıkları çalışmada C-peptit ve açlık insülin değerlerinin GDM'li gebelerde artmış olduğunu bulmuşlardır [124].

Bu çalışmada ayrıca bebek doğum ağırlığı ile açlık plazma kan şekeri, açlık serum insülin, açlık plazma glukoz/açlık serum insülin, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR, HOMA-2S parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bebek doğum ağırlığı ile gebenin VKİt, gravidası ve paritesi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (VKİ için $p=0.02$, $r=0.16$, gravida için $p=0.02$, $r=0.164$, parite için $p< 0.001$, $r=0.191$). Bu sonuçlar literatürle uyumludur [125, 126]

Günümüzde GDM tedavisinin perinatal sonuçları değiştirip değiştirmediği tartışılan bir konudur. Bir metaanalizde GDM için tedavi almış olan ve olmayan gruplar arasında sezaryen ve makrozomi oranları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı, tek farkın neonatal hipoglisemi oranları açısından olduğu bulunmuştur [127]. Bu çalışmada GDM tanısı almış olan tüm gebelere tedavi verildiğinden ve neonatal sonuçlar takip edilmediğinden neonatal hipoglisemi gelişimi konusunda bilgi verilmemiştir.

Bütün bu verilerin ışığında GDM tanısında insülin sensitivite indekslerinin kullanımının 100g OGTT'nin yerini alıp almayacağı konusunda farklı etnik gruplarda, demografik özellikleri daha heterojen olan gruplarda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 405 gebe (397'si tekil, 6'sı çoğul gebelik) çalışmaya dahil edilerek 100g OGTT yapıldı. Gebelerin ortalama paritesi 1.1 ± 1.2 (0-6) olup, 171 gebe (% 42) nullipar, 104 gebe primipar (%26) ve 130 gebe (%32) multipar idi.

CC kriterlerine göre GDM insidansı %11.4 bulunurken, NDDG kriterleri kullanıldığında bu oran %6.2 bulundu.

CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin yaşı (30 ± 5.8 yıl) GDM tanısı almamış olanların yaşından (27.7 ± 5.4 yıl) anlamlı oranda yüksekti. NDDG kriterlerine göre ise GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerin yaşları benzerdi (29.2 ± 5.8 yıl ve 27.9 ± 5.4 yıl).

Gebelerin gebelik öncesi VKİ (VKİö) ve 100g OGTT'nin yapıldığı sıradaki VKİ (VKİt)'leri sırasıyla $24.6\pm 4.3\text{kg/m}^2$ (16.6-40.7) ve $27.8\pm 4.3\text{kg/m}^2$ (17.3-43.1) idi. Gebelerin VKİö ve VKİt'lerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların gebelik öncesi %13'ünün obez olduğu ve bu oranın test yapıldığı sırada %29 olduğu saptandı. CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin VKİt ve VKİö'leri benzerdi.

Çalışmaya dahil edilen 127 (%31.4) gebenin ailesinde DM öyküsü (anne, baba, kardeş, amca, hala, teyze sorgulandı) mevcutken, 278 (% 68.6) gebenin ailesinde DM öyküsü yoktu. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasındaki fark aile öyküsü açısından anlamlı iken, NDDG kriterleri kullanıldığında

GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasındaki fark aile öyküsü açısından anlamsız bulundu.

Gebelerden 24'ü (%5.9) daha önce makrozomik bir bebek doğurmuşken, 381 (%94.1) gebenin makrozomik bebek doğum öyküsü yoktu. CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında makrozomik doğum öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı.

Gebelerin test yapıldığı sırada 331'inde (%81.7) bulantı olurken, 74'ünde (%18.3) bulantı gelişmedi. Yine test sırasında gebelerden 10'u (%2.5) kusarken, 395 (%97.5) gebede kusma görülmedi.

Çalışmaya dahil edilen 405 gebeden (6 ikiz ve 2 üçüz gebelik) doğan toplam 415 bebeğin doğum anındaki ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 38 ± 2.8 hafta (25-42) ve 3303.4 ± 679.8 g (740-4980) idi.

Bebek doğum ağırlığı ile açlık serum insülin düzeyi, açlık plazma glukoz/açlık serum insülin oranı, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR ve HOMA-2S arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Buna karşın bebek doğum ağırlığı ve gebenin test yapıldığı zamanki VKİ (VKİt) arasında anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca OGTT sırasında açlık, birinci, ikinci ve üçüncü saat maternal plazma kan şekeri düzeyi ile bebek doğum tartısı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (0. saat için $p=0.140$, 1. saat için $p=0.190$, 2. saat için $p=0.854$, 3. saat için $p=0.589$). Preterm doğan bebekler (doğumda gebelik haftası $<37^{+0}$ hafta) çıkarıldığında geriye kalan 366 fetustan 40 tanesinin makrozomik (doğum ağırlığı ≥ 4000 g) olduğu saptandı. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı benzerdi (3512.6 ± 466.3 g ve 3457.3 ± 432.9 g). NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebelerin ortalama bebek doğum ağırlığı da benzerdi (3400.8 ± 518.6 g ve 3468.9 ± 430.9 g). CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 46 gebenin 6'sının (%13) bebeği makrozomik iken, NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan 25 gebenin 2'sinin (%8) bebeği makrozomikti; bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca makrozomik yenidoğan sıklığı CC ve NDDG'ye göre GDM tanısı almış olan ve olmayan olgularda benzerdi (CC için %13 ve %9.2; NDDG için %8 ve %9.7)

Glisemik kontrolün sağlanması için CC kriterlerine göre GDM tanısı alan gebelerin %15.2'sinde (46 olgunun 7'si) kiloya göre düzenlenen diyet tedavisine ek olarak

insüline ihtiyaç duyulurken, bu oran NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan hastalarda %8 (25 olgunun 2'si) olarak bulundu.

Gebelerin 120'sinin (%29.6) gebeliği sezaryen ile sonlandırılırken, 285 (%70.3) gebe vaginal yolla doğurdu. CC kriterlerine göre GDM tanısı almış olguların 18'inde (%39.1) doğum sezaryenle, 28'inde (%60.9) ise vaginal yolla gerçekleşti. NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış olan gebelerin ise 8'inde (%32) doğum sezaryenle, 17'sinde (% 68) ise vaginal yolla gerçekleşti.

CC ve NDDG kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında açlık plazma glukoz düzeyi arasındaki fark anlamlı bulundu. Açlık plazma glukozunun 89 mg/dL eşik değeri için CC kriterlerine göre GDM tanısının sensitivitesi %54.4, spesifisitesi %87.5, yanlış negatiflik oranı %45.7, yanlış pozitiflik oranı %12.5 olup, pozitif belirleyici değeri %35.7 ve negatif belirleyici değeri %93.7 olarak bulundu. Aynı eşik değerinin NDDG kriterlerine göre GDM tanısındaki sensitivitesi %56, spesifisitesi %85.3, yanlış negatiflik oranı %44, yanlış pozitiflik oranı %14.7 olup, pozitif belirleyici değeri %20 ve negatif belirleyici değeri %96.7 olarak bulundu. Sensitivitenin düşük olması nedeni ile açlık kan şekeri ölçümü GDM tarama ve tanısında ideal test değildir.

Açlık serum insülin, açlık plazma glukoz/açlık serum insülin, HOMA-1, QUICKI, HOMA-1%β, HOMA-2IR, HOMA-2S değerleri GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. HOMA-2%β CC kriterlerine göre GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken, NDDG kriterlerine göre değerlendirildiğinde GDM tanısı almış ve almamış olan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. HOMA-2%β için eşik değer 82.7 alındığında testin GDM tanısındaki sensitivitesi %44, spesifisitesi %91.3, yanlış negatiflik oranı %56, yanlış pozitiflik oranı %8.7 olup, pozitif belirleyici değeri %34.1 ve negatif belirleyici değeri %91.4 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre de HOMA-2%β'nın GDM tanısında ideal bir test olabileceği söylenemez.

Bu çalışmanın amacı insülin sensitivite indekslerinin GDM tanısında 100g OGTT yerine kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktı. Sonuçlar insülin sensitivite indekslerinin GDM tanısında kısmen faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu konuyla ilgili çalışma sayısı kısıtlı olduğundan, daha farklı toplumlarda yapılacak, daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile. *Diabetes Care* 1997; 20: 1422-5.
3. Mazze RS, Krogh CL. Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 995-1002.
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97.
5. Fan ZT, Yang HX, Gao XL, Lintu H, Sun WJ. Pregnancy outcome in gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94: 12-6.
6. Moore P, Kolterman O, Weyant J, Olefsky JM. Insulin binding in human pregnancy: comparisons to the postpartum, luteal, and follicular states. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 937-41.
7. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-54.
8. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-7.
9. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.

10. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, et al. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2: 1-7.
11. Hedderon MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby JV, Quesenberry CP, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1153-61.
12. Phillips PJ, Jeffries B. Gestational diabetes--worth finding and actively treating. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 701-3.
13. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 362-5.
14. Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 103-8.
15. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002; 19: 351-8.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
17. Kauffman RP, Castracane VD, Peghee D, Baker TE, Van Hook JW. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1576-82; discussion 82-4.
18. Burchell A. A re-evaluation of GLUT 7. *Biochem J* 1998; 331 (Pt 3): 973.
19. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics* 2007; 8: 113-28.
20. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359: 1690-2.

21. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 380-92.
22. Clark CM, Jr., Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1210-7.
23. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000; 24: 120-35.
24. Diamond MP, Reece EA, Caprio S, Jones TW, Amiel S, DeGennaro N, et al. Impairment of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 70-7.
25. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 161-5.
26. Thyfault JP, Hedberg EM, Anchan RM, Thorne OP, Isler CM, Newton ER, et al. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 41-5.
27. Ciaraldi TP, Kettel M, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Yen SS, et al. Mechanisms of cellular insulin resistance in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 635-41.
28. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
29. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* 1993; 42: 1773-85.

30. Barros RP, Morani A, Moriscot A, Machado UF. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4. *Mol Cell Endocrinol* 2008
31. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia* 2000; 43: 576-82.
32. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240-6.
33. 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* 2005; 352: 2477-86.
34. Chan BC, Lao TT. Gestational diabetes mellitus in women in the fourth decade--is treatment worthwhile? *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 112-6.
35. Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract* 1993; 37: 277-83.
36. 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.
37. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319: 812-5.
38. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995; 38: 672-9.
39. 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.

40. Cheng YW, McLaughlin GB, Esakoff TF, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Glucose challenge test: Screening threshold for gestational diabetes mellitus and associated outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 903-8.
41. Naylor CD. Diagnosing gestational diabetes mellitus. Is the gold standard valid? *Diabetes Care* 1989; 12: 565-72.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
48. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlfeld P. Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 29-36.
49. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *Jama* 1993; 269: 609-15.
50. Russell MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 949-58.

51. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
52. Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA. Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1197-203.
53. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1246-9.
54. Ostlund I, Hanson U. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 46-51.
55. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-8.
56. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
57. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
58. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: e500-3.
59. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 1602-7.

60. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
61. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. *Qjm* 2001; 94: 347-56.
62. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158-61.
63. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia--maternal and fetal risk factors. *S Afr Med J* 1995; 85: 43-6.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; 17: 281-6.
68. Fraser RB, Bruce C. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med* 1999; 16: 568-72.

69. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 1223-7.
70. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; 3: 458-64.
71. Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT. The outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 1-6.
72. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-56.
73. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 586-91.
74. Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE. Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 109-14.
75. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103-13.
76. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 659-62.
77. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.
78. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) educational bulletin. Adult manifestation of childhood sexual abuse, number 259, July 2000. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 311-20.

79. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1753-8.
80. Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 52-8.
81. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.
82. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S103-5.
83. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 275-83.
84. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kuhl C, Molsted-Pedersen L, Buschard K. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 1996; 39: 1329-33.
85. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S209-13.
86. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008: 1-96.
87. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13: 293-6.
88. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996; 276: 1480-6.
89. Herbst MA. Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1035-9.

90. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-46; discussion 46-7.
91. Bancroft K, Tuffnell DJ, Mason GC, Rogerson LJ, Mansfield M. A randomised controlled pilot study of the management of gestational impaired glucose tolerance. *Bjog* 2000; 107: 959-63.
92. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL, Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 798-802.
93. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.
94. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 467-70.
95. Sachon C, Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Grimaldi A. Should diabetic patients be asked to test their blood glucose 90 to 120 minutes after the beginning of their meals? *Diabetes Metab* 2006; 32: 377-81.
96. Pennison EH, Egerman RS. Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1118-21.
97. Maresh M. Diabetes in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 103-7.
98. Miller EH. Metabolic management of diabetes in pregnancy. *Semin Perinatol* 1994; 18: 414-31.
99. Bo S, Menato G, Botto C, Cotrino I, Bardelli C, Gambino R, et al. Mild gestational hyperglycemia and the metabolic syndrome in later life. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4: 113-21.

100. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 755-8.
101. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1038-42.
102. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
103. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48: 1135-41.
104. Santos-Ayarzagotia M, Salinas-Martinez AM, Villarreal-Perez JZ. Gestational diabetes: Validity of ADA and WHO diagnostic criteria using NDDG as the reference test. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 322-8.
105. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 586-90.
106. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 224-9.
107. Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1560-71.
108. Khan NA. Role of lipids and fatty acids in macrosomic offspring of diabetic pregnancy. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 79-88.
109. Ersanli ZO, Damci T, Sen C, Hacibekiroglu M, Gorpe U, Ozyazar M, et al. Lipid metabolism alterations in patients with gestational diabetes mellitus associated fetal macrosomia. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33: 411-5.
110. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1858-63.

111. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Gestational diabetes: a field of controversy. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 759-69.
112. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62: 131-7.
113. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 221-8.
114. Sutherland HW, Stowers JM, McKenzie C. Simplifying the clinical problem of glycosuria in pregnancy. *Lancet* 1970; 1: 1069-71.
115. Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 564-8.
116. Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 874-81.
117. van Turnhout HE, Lotgering FK, Wallenburg HC. Poor sensitivity of the fifty-gram one-hour glucose screening test for hyperglycemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 7-10.
118. Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N. Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes? *J Reprod Med* 1992; 37: 907-9.
119. Rey E, Hudon L, Michon N, Boucher P, Ethier J, Saint-Louis P. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004; 37: 780-4.
120. Mortensen HB, Molsted-Pedersen L, Kuhl C, Backer P. A screening procedure for diabetes in pregnancy. *Diabete Metab* 1985; 11: 249-53.
121. Atilano LC, Lee-Parriz A, Lieberman E, Cohen AP, Barbieri RL. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1158-61.

122. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 410 e1-6; discussion e6-7.
123. Cohen O, Epstein GS, Weisz B, Homko CJ, Sivan E. Longitudinal assessment of insulin sensitivity in pregnancy. Validation of the homeostasis model assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 640-4.
124. Clark CM, Jr., Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; 20: 867-71.
125. Snyder J, Gray-Donald K, Koski KG. Predictors of infant birth weight in gestational diabetes. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1409-14.
126. Cundy T, Gamble G, Manuel A, Townend K, Roberts A. Determinants of birth-weight in women with established and gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 249-54.
127. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 593-9.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cihan Gürel'e ait "**Gestasyonel diyabet tanısında insülin sensitivite indekslerinin kullanımı ve sonuçlarının 100 gram oral glukoz tolerans testi ile karşılaştırılması**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : İmza

Üye : İmza

Üye : İmza

Üye : İmza

Üye : İmza