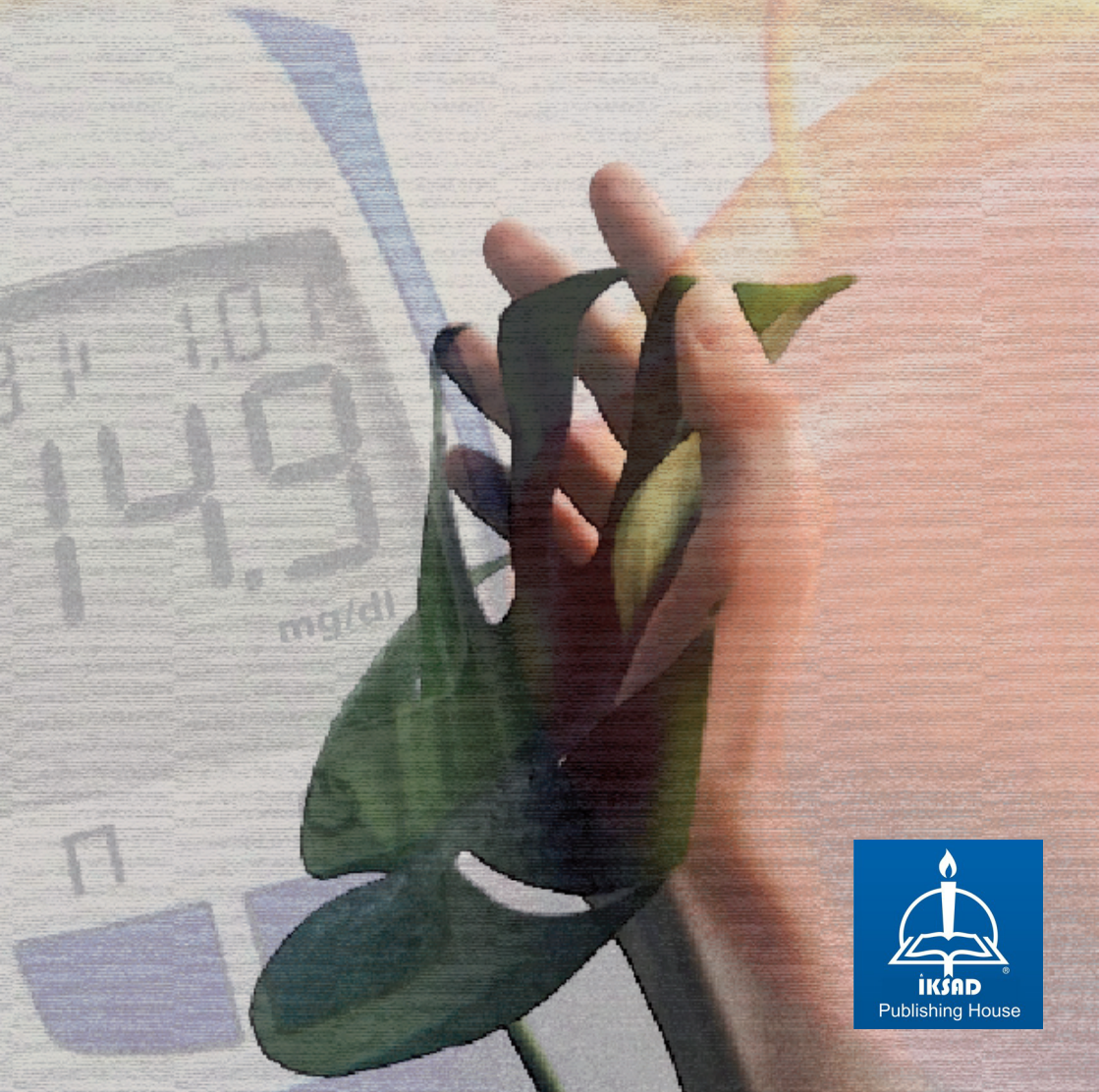
GEBELİK DİYABETİ ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA SAPTANABİLİR Mİ?

Dr. Hülya ALADAĞ



İKSAD
Publishing House

GEBELİK DİYABETİ ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA SAPTANABİLİR Mİ?

Dr. Hülya ALADAĞ

İKSAD
Publishing House

Copyright © 2021 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2021©

ISBN: 978-625-7636-40-7
Cover Design: İbrahim KAYA
April / 2021
Ankara / Turkey
Size = 14,8x21 cm

ÖNSÖZ

Diabetes mellitus gebe kadınlarda artmış maternal ve neonatal morbidite ve mortaliteye yol açan klinik bir durumdur. Son zamanlarda, anne ve yenidoğan için potansiyel risklerin klinik olarak daha iyi anlaşılması ve daha iyi bakım, tarama yöntemleri ve yoğun tedavi stratejileri ile metabolik durumun normal veya normale yakın şekilde devam ettirilebilmesine bağlı olarak prognoz dramatik bir şekilde iyileşmiştir.

Gebelik diyabeti (GDM); pregestasyonel ve gestasyonel diyabet olarak iki kategoride değerlendirilir. Gebelik diyabeti gebelik esnasında tespit edilen farklı şiddetdeki glikoz intoleransı, pregestasyonel diyabet ise gebelik öncesi tip I veya tip II diyabetes mellitus tanısı almış olmaktır. Gebelik diyabeti maternal ve perinatal morbidite ve mortalitede artışa yol açar. Anne için polihidramnioz, doğum travması riski, sezaryen sıklığında artış, preterm eylem, pyelonefrit, fetus için ise; makrozomi ve buna bağlı omuz distozisi, doğum travmaları, polisitemi, kardiyomyopati, hiperbilirubinemi, hiperinsülinemi-ye bağlı hipoglisemi, artmış solunum yetmezliği sendromu gibi neonatal komplikasyon riskinde artış ile birliktedir.

Gebelik diyabetinin erken teşhis edilmesi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin iyileştirilmesi için ilk önemli adımdır. Gebelik diyabeti taraması erken gebelik döneminde glikoz intoleransı olmayan kadınlarda 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr glikoz yükleme testi ile yapılır. Elli gram glikoz yüklemesinden 1 saat sonra ölçülen kan şekeri 140 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda 100 gr glikozla yapılan tolerans testinde açlık, 1., 2. ve 3. saatte kan şekeri değerlerine bakılır. Carpenter ve Coustan sınıflamasına göre açlık kan şekeri > 95mg/dl, 1. saat >180 mg/dl 2. saat > 155 mg/dl ve 3. saat >140 mg/dl'dir. Bu değerlerden en az ikisi belirtilen eşik değerlerin üzerinde ise gebelik diyabeti tanısı konulur.

Bu çalışmanın amacı 50 gram glikoz tarama testinin birinci ve ikinci trimesterde uygulanarak gebelik diyabeti olgularının daha erken dönemde tanınması ve meydana gelebilecek maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en az düzeye indirilmesidir.

Bu Çalışma Prof. Dr. Ayşe KAFKASLI danışmanlığında hazırlanan 2008 tarihli "Gebelik Diyabeti Erken Gebelik Haftalarında Saptanabilir Mi?" isimli Tıpta Uzmanlık tezinden üretilmiştir. Sayın Prof Dr. Ayşe KAFKASLI hocama en kalbi

duygularımla, tez döneminde göstermiş olduğu, özveri, bilgelik ve emek için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....i

TABLOLAR DİZİNİ vi

GRAFİKLER DİZİNİ viii

KISALTMALAR ix

1.BÖLÜM
GENEL BİLGİLER

1.1. Gebelik Diyabeti (GDM).....16

1.1.1. Gebelik Diyabeti için Tanı ve Tarama Testleri 17

1.1.1.1. GDM Olgularında Tarama Programları: 18

1.1.2. Gebelik Diyabetinde Maternal Ve Fetal Komplikasyonlar…… 27

1.1.2.1. Gebelik Diyabetinde Anneye Ait Riskler..... 28

1.1.2.2. Gebelik Diyabetinde Bebeğe Ait Riskler 30

1.1.3. Gebelik Diyabeti olgularında Risk Faktörlerinin Belirlenmesi 35

1.1.4. Gebelik Diyabeti ve Metabolik Sendrom..... 37

1.1.5. Karbonhidat Metabolizması ve Gebelik 40

1.1.5.1. Pregestasyonel Diyabet Tip 1 Ve Tip 2 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM)..... 47

1.1.6. Gebelik Diyabetinde Erken Tanı 50

1.1.7. Gebelik Diyabetinde Gebelerin Obstetrik İzlemi 53

1.1.8. Gebelik Diyabetinde Tedavi 58

1.1.9. Gebelik Diyabetinde Tedavinin İzlemi 66

2.BÖLÜM
GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. İstatistiksel Değerlendirme 71

2.2. Bulgular 71

2.2.1. 11-14. hafta (1.trimester) 50 gr GTT sonuçları 74

2.2.2. 16-18. hafta (2.trimester) 50gr GTT sonuçları 76

2.2.3. 24-28 hafta (3.trimester) 50 gr GTT sonuçları 78

2.2.4. 100 gram OGTT sonuçlarının değerlendirilmesi 80

3.BÖLÜM
TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

3.1. Tartışma 86

3.2. Sonuçlar ve Öneriler 100

KAYNAKLAR 107

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması... 14
Tablo 2: Amerikan Ulusal Sağlık (NIH) Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun önerilerine göre gebelerde diyabet sınıflandırılması..... 15
Tablo 3: Diyabetik gebelerde White Sınıflaması (7)..... 15
Tablo 4: 100 gram OGTT için Coustan ve Carpenter ve Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından tanımlanan eşik değerler 20
Tablo 5: 75 gram OGTT için Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan eşik değerler 21
Tablo 6: İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre alınması gereken kalori miktarı 62
Tablo 7: BMI değerlerine göre önerilen kilo alınma miktarları (58). 63
Tablo 8: ACOG ve ADA tarafından önerilen insülin tedavisine geçerken kullanılacak kan şekeri düzeyleri ve kullanılacak insülin tipleri. 64
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastalardaki Demografik Özellikler 73
Tablo 10: 11-14. hafta 50 gram GTT tarama test sonuçları .. 75
Tablo 11: 16-18. haftalarda 50 gr GTT tarama test sonuçları 77

Tablo 12: İri bebek, aile öyküsü ve GDM öyküsü sonuçları. 78
Tablo 13: 24-28.haftalarda 50 gr GTT tarama test sonuçları 79
Tablo 14: AGCT ve GDM için prediktif faktörler 81
Tablo 15: GDM ve AGCT tespit edilen hastalar ve haftaları (n=210) 82
Tablo 16: GDM, AGCT ve normal gruptaki olgularda demografik özelliklerin dağılımı 82

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1 : 50gr GTT <140mg/dl olanlarda demografik özellikler ve KŞ değerleri……..... 73

Grafik 2 : 50gr GTT >140mg/dl olan hastalarda sayı, yaş, BMI ve kan şekeri değerleri……..… 74

Grafik 3 :50 gr GTT sonuçları……...…….. 84

Grafik 4: 11-14 haftadaki 50 gr GTT sonucu <140mg/dl olguların izlemi……..…….85

KISALTMALAR

ACOG : American Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AGCT : Anormal Glikoz Tarama Testi

BMI : Vücut Kitle İndeksi

DM : Diyabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLUT 1 : Glikoz Transporter 1

GTT : Glikoz Tolerans Testi

HCS : Human Koryonik Somatomammotropin

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPL : Human Plasental Laktojen

IDDM : İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus

IR : İnsülin Rezistansı

LGA : Large of Gestasyonel Age

NDDG : Ulusal Diyabet Veri Grubu

NIDDM : İnsülinden Bağımsız Diyabetes Mellitus

NPH : Neutral Protamin Hagedorn

NST : Non-Stess Test

OAD : Oral Antidiyabetik İlaçlar

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

PCOS : Polikistik over sendromu

PGDM : Pregestasyonel diyabetes mellitus

PRL : Prolaktin

RDS : Respiratuar Distress Sendrom

SD : Standart Sapma

SGA : Small for Gestasyonel Age

UKPDS : İngiliz Kraliyet Diyabeti Önleme çalışma grubu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

YDGT : Yenidoğanın Geçici Takipnesi

1. BÖLÜM
GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus anne ve fetus için artmış morbidite ve mortalite riskiyle birlikte olan ve gebelikte en sık saptanan metabolik komplikasyondur (1). Anne ve bebeğe daha iyi sağlık hizmeti verebilmek için oluşabilecek potansiyel risklerin öngörülmesi gereklidir (2). Gebe kadınlarda diyabetes mellitus tedavisi günümüze kadar devam eden klinik bir problemdir. Başlangıçta sadece diyet tedavisiyle bile prognozda belirgin iyileşmeler sağlanırken; tedavide insülin kullanılmasıyla maternal ve fetal surveyde belirgin iyileşmeler görülmüştür (3).

Terme yakın fetal ölümler, medikal bir kabustur ve inutero ölümleri engellemek için term öncesi doğumlar yaptırılmaktadır (4). Preterm dönemde yaptırılan bu doğumlar nedeni ile respiratuar strese bağlı ölümler artmaktadır. Ancak akciğer maturasyon testleri ve artmış perinatal bakım respiratuar strese bağlı ölümleri azaltmıştır (5). Perinatal mortalite konjenital malformasyonlara bağlı olarak da gelişebilmektedir (6).

Gebelik ve diyabet hakkındaki çalışmalar tip 1 diyabetes mellitusu olan gebe kadınlar üzerinde yapılmıştır. Dr. Priscilla White tarafından diyabetes mellitus'lu olgularda vasküler hasarın varlığına göre yapılan sınıflandırma ilk çalışmalar arasındadır ve diyabetik gebelerin prognozu hakkında faydalı bilgiler vermiştir (7). Bu çalışmadaki en önemli sonuçlar tip 1 diyabetes mellitus'lu olgulardaki kronik böbrek yetmezliği vakalarında prognozun kötü olduğunun belirtilmesidir.

Diyabetes Mellitus (DM), kısmi veya tam insülin eksikliği sonucu oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir tablodur (8). İnsülinin keşfi ve klinik kullanımından önce DM prognozu oldukça ağır bir tablo olarak kabul edilirdi. Günümüzde medikal ve obstetrik takip ve tedavinin iyileştirilmesi ile maternal mortalite %0,1-%0,5'lere gerilemiştir. İnsülinin keşfinden önce maternal mortalite %40-%45 gibi yüksek oranlarda seyretmekteydi (9,10,11,12). Günümüzde yeni doğan bakım ünitelerinin gelişmesi ile insülinin keşfinden önce %15-20'lerde seyreden fetal mortalite %4-%5'ler düzeyine indirilmiştir. Klinik kontrollere doğum öncesi dönemden itibaren doğru şekilde başlanması ve yakın hasta

takibi ile diyabetik gebelerde artık terme kadar beklemek olanaklı hale gelmiştir (10,11,13, 14).

Diyabetes mellitusun (DM) sınıflandırılmasında esas gruplar tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus'dur (Tablo 1). Tip 1 DM pankreas beta-hücrelerinin otoimmun yıkımı ile karakterize insüline bağımlı tip diabet iken; Tip 2 DM, insülin rezistansıyla karakterize ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitusdur (NIDDM). Gebelik diyabeti (GDM) ise gebelik esnasında herhangi bir zamanda tespit edilen glikoz intoleransıdır (8,12). Bu gruptaki olguların gebelikten sonra ileri tetkik ve tedavileri gereklidir, çünkü bu olgular daha önceden tanı konulmamış ve ilk olarak gebelik esnasında tespit edilen Tip 2 DM'li olgular veya gebeliğin 3. trimesterinde yapılan oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile tespit edilmiş olan olgulardır.

American Diabetic Associaton (ADA) tarafından 2004 yılında yayınlanan kılavuzda diyabetes mellitus şu şekilde sınıflandırılmaktadır (12, 14).

Tablo 1: Diyabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus
    - Otoimmun
    - İdiopatik
2. Tip 2 Diyabetes Mellitus
3. Diğer spesifik tipler
    - Endokrinopatiler
    - İlaç ve kimyasal maddelere bağlı gelişen diyabet
    - Ekzokrin pankreas hastalıkları
    - İnsülin etki mekanizmasındaki genetik defektler
    - İnfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet
    - İmmün mekanizmalarla oluşan nadir durumlar
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelikten önce tespit edilen bir diyabet varsa bu pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM), gebelik esnasında tanısı konulan diyabet varsa gebelik diyabeti (GDM) olarak tanımlanır. GDM sıklığı kullanılan tarama testine ve tarama yapılan populasyona göre %1-%14 arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalama %7 oranında görülmektedir (15,16). PGDM ise % 0.1-0.3 oranında görülmektedir (17, 18).

Tablo 2: Amerikan Ulusal Sağlık (NIH) Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun önerilerine göre gebelerde diyabet sınıflandırılması

1. Pregestasyonel diyabetes mellitus
    a. İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus
    b. Sekonder diyabetes mellitus
    c. İnsüline bağımlı diyabetes mellitus
2. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gebe kadınlardaki bilinen ilk diyabet sınıflandırılması 1949 yılında Priscilla White tarafından yapılan ve daha sonra 1965 ve 1971 yıllarında iki kere düzenlenen White sınıflandırılmasıdır (Tablo 3).

Tablo 3: Diyabetik gebelerde White Sınıflaması (7)

A1) GDM, Açlık kan şekeri normal, diyetle kontrolde

A2) GDM, Açlık kan şekeri >105mg/dl, insülin gereksinimi olan

B) 20 yaştan önce başlayan 10 yıldan az süren vasküler tutulumu olmayan diyabet

C) 10-19 yaşları arasında başlayan 10-19 yıldır devam eden vasküler tutulumu olmayan diyabet

D) 10 yaşından önce başlayan ve 20 yıldan uzun devam eden diyabet

F) Nefropati

R) Proliferatif Retinopati

H) İskemik kalp hastalığı

T) Organ transplantasyonu

1.1. Gebelik Diyabeti (GDM)

Gebelik esnasında tesbit edilen glikoz intoleransı gebelik diyabeti (GDM) olarak tarif edilir. Bu geniş tanımlama, gebeliğin başlangıcında tesbit edilen tip 2 diyabetes mellituslu hastalardan başlayarak, gebeliğin 3.trimesterinde oral glikoz tolerans test bozukluğu (OGTT) tesbit edilen hastalar arasındaki hasta gruplarını kapsamaktadır (8). GDM ve tip 2 diyabet gelişimi için ana riskler obezite, yüksek prevalansta olan bir etnik guruba ait olmak, birinci derece akrabalarında diyabet öyküsünün olması, yaşın 25'in üzerinde olması, daha önce yüksek doğum ağırlıklı bebek (LGA) ve daha önceki gebeliklerinde gebelik diyabeti öyküsünün bulunmasıdır (8, 9). GDM gelişen kadınlarda aynı zamanda obezite prevalansı ve metabolik sendrom (MS) sıklığı daha yüksek oranlardadır ve gebeliğin ikinci yarısında artmış komplikasyonlar görülmektedir (14). Spontan abortus ve konjenital malformasyonlar artmış olmamakla birlikte, özellikle gebeliğin ilk haftasında hiperglisemi tespit edilen tip 2 DM hastaları da dahil edersek normal populasyondan daha fazla oranlarda bu riskler görülür (19,20,21).

1.1.1. Gebelik Diyabeti için Tanı ve Tarama Testleri

İlk kez gebelik esnasında tespit edilen çeşitli derecelerdeki glikoz intoleransı GDM olarak tanımlanır. GDM, gebelik sırasında geçici olarak ortaya çıkan glikoz intoleransının yanısıra gebelikten önce var olan ancak henüz tanı konulmamış DM ve glikoz intoleransınıda kapsamaktadır. Diyabetik gebelerin sonuçları ile gebeliğin 24. haftasından önce tespit edilen GDM'li olguların sonuçları benzerlikler göstermektedir (22). Gebeliğin erken döneminde GDM tanısı konulan gebeler geç dönemde tanı alanlara göre daha fazla risk taşırlar (21,23).

Gebelik esnasında uygulanan tarama testlerinin amacı diyabetes mellitus tanısı koymak değil, risk altındaki grubun erken tanınmasını sağlamaktır. Gebelik esnasında diyabet tarama testlerinin gerekli olup olmadığı ve kimlere uygulanmasınının gerekliliği konusunda farklı görüşler vardır. Son yıllarda dünyada kabul gören genel yaklaşım ilk antenatal kontrolde risk değerlendirilmesinin yapılması ve belirlenen riske uygun olarak tarama yönteminin belirlenmesidir (16, 18).

1.1.1.1. GDM Olgularında Tarama Programları:

1. **Tek basamaklı tarama:** 50 gr glikoz tarama testi yapılmadan direkt 100gr oral glikoz tolerans testi uygulanabilir. 1972 yılında bu tarama testi için 75 gr 2 saatlik oral glikoz tolerans testi önerilmiştir (17).
2. **İki basamaklı tarama:** Başlangıçta 50 gr glikoz tarama testi yapılır, sonuç belirlenen eşik değerin üzerinde bulunursa 100 gr oral glikoz tolerans testi yapılır.

50 gram glikoz tarama testi: Günün herhangi bir saatinde 50gram oral glikoz verilmesinden sonra 1.saat'de plazma glikoz düzeyi ölçülür. Plazma glukoz düzeyinin 140mg/dl (7,8mmol/L) veya üzerinde bulunması ile riskli grup belirlenir ve bu testle GDM olgularının yaklaşık %80'inde tanı konulur. Eşik değer olarak 130 mg/dL alınırsa tanı konan GDM olguları oranı %90'lara çıkar (23). İlk çalışmalarda 50 gr glikozla yapılan tarama testi ile eşik değer Somogy-Nelson yöntemine göre tam kanda 130mg/L olarak belirtilmiştir. Daha sonra enzimatik yöntemlerin kullanılması ve tam kan yerine plazma glikozunun kullanılması ile eşik değerler değiştirilmiştir. Somogy-Nelson yönteminde glikoz dışında, ortalama 5mg/dL

diğer indirgeyici maddeler saptanmaktadır. Plazma glikoz değerleri tam kan glikozu değerinden %14 daha yüksektir (24). Kabul edilen eşik değerler enzimatik yöntemle plazma glikozu için 142 mg/dL dir. ACOG ve ADA plazma glikoz için eşik değer olarak 140 mg/dL önermektedir (16, 25).

100 gram oral glikoz tolerans testi: Hastaya 100 gram oral glikoz verilmeden önce 0.saat plazma glikoz düzeyi bakılır, 100 gram oral glikozu içimini takiben 1., 2. ve 3. saat plazma glikoz düzeylerine bakılır. Bu 4 değerden iki tanesi belirlenen eşik değeri geçiyorsa GDM tanısı konulur. 100 gram oral glikoz testinin yapılabilmesi için hastanın aşağıdaki koşulları taşıyor olması gereklidir.

- Sınırlanmamış fiziksel aktivite yapmış olmak
- Test yapılırken sigara içmemek ve oturur pozisyonda olmak
- 8-14. saat açlık
- En az 3 gün öncesinde 150 gram/gün'den daha fazla karbonhidratlı gıda alıyor olmak,
- İlk olarak O'Sullivan ve Mahan tarafından 1964 yılında 100 gram OGTT tanı kriterlerini tarif etmişlerdir (26). Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) 1979'da bu

değerleri yeniden düzenlemişler ve Carpenter ve Coustan 1982 yılında sınır değerleri modifiye etmişlerdir (27). Carpenter ve Coustan tarafından belirlenen değerler NDDG'nin değerlerinden 5-10 mg/dL daha düşüktür. 1998 yılında yapılan Dördüncü Uluslarası GDM toplantısında Coustan ve Carpenter değerlerinin kriter alınması önerilmiştir (28).

Tablo 4: 100 gram OGTT için Coustan ve Carpenter ve Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından tanımlanan eşik değerler

100 gr OGTT	**Carpenter ve**	**Coustan (ADA)**	**NDDG**	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Açlık	95	5,3	105	5,8
1.saat	180	10,0	190	10,6
2.saat	155	8,6	165	9,2
3.saat	140	7,8	145	8,1

Değerlerden sadece bir tanesi yüksek ise test bir ay sonra tekrarlanmalıdır. Bir ay sonra tekrarlanan testle olguların %33.4'ünde yüksek glikoz toleransı tespit edilmektedir (29,

30). Tek değer yüksekliği makrozomi riskini artırır. Fetal ultrasonografi uygulanması (özellikle 3.trimesterin erken döneminde), asimetrik büyümeyi ve fetal makrozomiyi saptamak için önerilir (31).

75 gram oral glikoz tolerans testi: 100gram OGTT uygulanması için gerekli koşulları sağlayan olgularda bu test uygulanabilir. 75 gram OGTT özellikle Amerika dışındaki diğer ülkelerde yaygın kabul görmüştür. WHO tarafından önerilen bu testin eleştirilen tarafı, gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler dikkate alınmaksızın gebe ve gebe olmayan toplulukta aynı eşik değerin alınmasıdır. 75 gram glikoz tolerans testi uygulandığında 100 gram OGTT'ye göre daha fazla gebeye GDM tanısı konulduğu bildirilmiştir (32).

Tablo 5: 75 gram OGTT için Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan eşik değerler

75 gram OGTT	**Amerikan Diyabet Cemiyeti (2004)**	**Dünya Sağlık**	**Örgütü (1994)**
		Bozulmuş glikoz toleransı	**Diyabet**
	mg/dl	mg/dl	mg/dl
Açlık	95	-	140
1. saat	180	-	-
2. saat	155	140	200

Farklı etnik gruplarda gebe topluluğundaki GDM sıklığı değişiklik gösterir. ABD'de gebelik diyabeti %80'den fazla iken Meksikada gebe kadınların %50'sinde görülür (33,34,35,36). Gebelik diyabeti tanısı, gebelik esnasında ciddi hiperglisemi (>200mg/dl), ikinci ölçümde de hipergliseminin tesbiti veya açlık kan şekerinin (AKŞ) en az iki ölçümde 126 mg/dl üzerinde olması veya tanısal OGTT pozitifliği olarak tarif edilir (37). Sistematik uygulama diyabet prevalansının yüksek olduğu gruplarda ve düşük riskli guruplardaki gebelik diyabetinin tesbiti için 3. trimesterde OGTT uygulanmasıdır. Gebeliğin 3. trimesterinde GDM tespiti için iki yöntem önerilmiştir, bunlardan birisi Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) önerdiği iki aşamalı yaklaşım diğeri ise dünya sağlık örgütünün önerdiği (WHO) tek basamaklı yaklaşımdır (28). ADA'nın protokolü; O'Sullivan ve Mahan'nın çalışmalarına dayanır ve 50gr glikoz yüklenmesi ve 1 saat sonra glikoz ölçümü kullanılır (26). Burada iki kriter vardır. Bunlar; kan şekeri için eşik değer,<130 mg/dl (O'Sullivan) veya < 140mg/dl (ADA). Eğer bu sınırlar aşılırsa 100gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır. Kan örnekleri, glikoz yüklenmeden önce ve glikoz verildikten sonra 1, 2, ve 3. saatlerde alınmaktadır. Yorumlanmasında iki kriter vardır,

bunlar; Ulusal diyabet veri gurubu (1) ve Carpenter ve Coustan (27) (Tablo 4). En az iki değer yüksekse GDM tanısı konulur. Popülasyondaki etnik karakterlerde tip 2 diyabet sıklığı yüksek oranda ise Dünya sağlık örgütünün (WHO) yaklaşımının uygulaması daha basit, daha ucuz ve özellikle finansal kaynaklar kısıtlı ise daha kullanışlıdır. WHO gebe olan ve olmayan kadınlarda aynı 75 gr glikoz yüklenmesini ve 2 saat sonra kan örneği alınmasını önermektedir (28). Bu uygulamada GDM kriteri kan şekerinin >140mg/dl olmasıdır, çünkü gebelik süresince herhangi bir glikoz intoleransı GDM için diagnostiktir.

Gebelik diyabeti ve tip 2 diyabet insülin rezistansının (IR) klinik bulgularıdır (38). Gebelik esnasında GDM olan kadınlarda ileriki yıllarda tip 2 diyabet gelişme eğilimi, bu grubu tip 2 diyabetin gelişiminin önlenmesi için hedef grup haline getirmektedir (38, 39). Amerikada yaşayan Hispanik populas-yon diyabet prevalansının yüksekliği ile karakterize bir topluluktur, Hispanik grup içerisindeki en yüksek oranlar ise Amerikadaki Meksikalılardır (40,41,42,43,44). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada Amerikadaki Meksikalılarda bu oran %6.8 olarak bildirilmiştir (45), bu

sonuçlar (%4,3-6.2) daha önce Meksikada yapılan 3 saatlik OGTT sonuçları ile benzer bulunmuştur (46). Aynı çalışmada %5.1 olguda bu testte 1 anormal değer bulunduğu ve bu olgularda artmış oranda LGA'lı çocuk sahibi olduklarını, %11.9 olguda anormal glikoz değerlerinin olduğunu bildirmişlerdir (47). Diğer yandan LGA, gebelik diyabeti (GDM) sık görülen bir komplikasyondur ve gebelikle ilgili hiperglisemi değerlendirilmesinde son nokta olarak alınmalıdır (48). Yapılan birçok çalışmada OGTT esnasında bir anormal değeri olan olgularda OGTT normal olan olguları karşılaştırmışlar ve bir değeri bile yüksek çıkan olgularda LGA sıklığının daha fazla olduğunu bildirmişledir. Yazarlar bu anormalliği glikoz intoleransı olarak tarif etmişlerdir (47,48,49,50,51).

Bir grup çalışmacı ise 50 gr OGTT sonucu normal olan gebeler ile OGTT'de bir anormal değeri olan gruptaki LGA sıklığını karşılaştırmışlar ve bir anormal değeri olan grupta LGA sıklığının daha fazla olduğunu bulmuşlardır (52,53,54). Bu sonuçlar hafif maternal hipergliseminin bile fetus için risk olduğunu göstermektedir (53). LGA'lı doğan fetuslar obstetrik travma riski, yenidoğanın metabolik komplikasyonları ve

terme yakın fetal ölüm için yüksek riske sahiptirler (55). Maternal glikoz kontrolu için tedavide ilk basamak diyet uygulamasıdır. Diyet ile glikoz kontrolünün sağlanamadığı olgularda insülin önerilir. Sıkı glikoz kontrolü fetal aşırı büyümeyi başarı ile durdurmakla birlikte yoğun insülin tedavisinin riski ise ciddi hipoglisemi ataklarıdır (54,55,56). GDM'li kadınlar için yeni bir yaklaşım ise LGA için yüksek riskli olan seçilmiş gebelerde gebeliğin 29-33. haftalarında fetus abdomen çevresinin ölçümünün 75 percentilin üzerinde olan olgularda insülin tedavisi verilmesidir (57,58,59).

Dünya sağlık örgütünün prosedürü daha basit, glikoz değişikliklerinin tesbiti için tek aşamalı yaklaşımdır. Bu yaklaşım Meksikalılara uygulandığında GDM sıklığı %16.4 bulunmuştur (59). GDM nin tesbiti anne ve fetus sağlığı için oldukça önemlidir, GDM'li olgularda tip 2 diyabet gelişimi, maternal ve perinatal komplikasyonlar daha sık, preeklampsi, preterm doğum, sezeryan ve metabolik komplikasyonlar non-diyabetik topluma göre yüksek oranlarda görülür (60, 61). Glikoz anormallikleri 3. trimesterde pik yaptığı için konjenital malformasyonların GDM olgularında mı yoksa non-diyabetik

olgularda mı daha yüksek olduğu konusunda tartışmalar halen mevcuttur ve araştırılması gereklidir (52,53,60-62).

Sonuç olarak; diyabet ve gebelik, PGDM diyabet (tip1 ve tip2 DM) ve GDM olarak gruplara ayrılabilir. PGDM değişik etnik gruplarda farklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabet prevalansının yüksek olduğu topluluklarda GDM ve tip 2 diyabet'de yüksek oranlardadır. PGDM'li olgular gebelikten önce etraflıca değerlendirilmeli ve sıkı glikoz kontrolüne alınmalıdır. Tip 1 diyabetli olgularda sıkı glikoz kontrolü ile konjenital malformasyon ve spontan düşük oranları normalleştirilmiş ama gebeliğin ikinci yarısındaki maternal komplikasyonlar ve yeni doğandaki metabolik komplikasyonlar düzeltilememiştir. Diğer yazarlar benzer sonuçlar bildirmişler ve daha yüksek oranlarda geç fetal ölüm rapor etmişlerdir. Anne bakımının önemli parçası yakın obstetrik ve metabolik takip ve yeni doğanın izlenmesi için deneyimli pediatri ekibinin bulunmasıdır. Dünya üzerinde obezitenin gittikçe yaygınlaşması ile Tip 2 DM çocuklar ve adolesanları da etkilemektedir. GDM'nin erken olarak tesbit edilmesi GDM'ye bağlı anne ve fetusta meydana gelebilecek komplikasyoların iyileştirilmesi için oldukça önemlidir. GDM tanısının erken konulabilmesi için ADA veya WHO yaklaşımı

kullanılarak sistematik veya selektif tarama ile normal gebe kadınlardaki OGTT doğru olarak yorumlanmalıdır. Tanı konulduktan sonra glikoz kontrolü için ilk basamak diyet tedavisidir. Eğer diyet tedavisi yetersiz kalırsa insülin eklenmelidir. LGA için yüksek risk taşıyan gebelerin doğru seçilmesi ile yoğun insülin tedavisi gereken hastalar belirlenerek tedavi edilmelidir. Gebelikle ilgili diyabetde yüksek riskli obstetrik klinikleri ve iyi yeni doğan yoğunbakım ünitelerinin sağlanması ile dünya sağlık sistemi için ciddi sıkıntı olan bu problemlerin üstesinden gelinebilecektir.

GDM gelişen kadınlar, Tip 2 diyabet'in primer önlenmesi programının hedefi olmalıdır.

1.1.2. Gebelik Diyabetinde Maternal Ve Fetal Komplikasyonlar

İlk trimester (pregestasyonel diyabet); spontan abortus, konjenital malformasyon, ketoasidoz, hipoglisemi, ikinci ve üçüncü trimester (pregestasyonel ve gebelik diyabeti); ketoasidoz, hipoglisemi, albüminüri, nefrotik sendrom, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, polihidramnioz, LGA, SGA, terme yakın bebek ölümü,

abortus, erken doğum, C/S, neonatal komplikasyonlar, konjenital malformasyonlar, RDS, neonatal ölüm, polistemi, hipokalsemi risklerini içerir (62-69).

Çok merkezli Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study (HAPO) çalışmasında neonatal adipozite ile maternal glikoz düzeyi, kord serum C peptid düzeyi ve fetal hiperinsülinemi arasındaki ilişki incelenmiştir. 24-32 gebelik haftasındaki 23,316 gebeye 75 gr OGTT yapılmıştır (68). Sonuç olarak maternal glikoz ve neonatal adipozite arasındaki ilişki belirlenmiş ve fetal büyümenin fetal insülinemiye bağlı olduğu anlaşılmıştır. Açlık kan şekeri için tüm dünyada 95-100 mg/dl kabul edilmesine rağmen; bu çalışmada açlık kan şekeri 75-105 mg/dl olarak alınmış ve fetal makrozomi oranının en düşük ve en yüksek değer arasında 4-6 kat farklı olduğu görülmüştür.

1.1.2.1. Gebelik Diyabetinde Anneye Ait Riskler

GDM'li gebelerde normal gebelere göre erken dönemde bazı risklerde artış görülür bunlar:

- Polihidramnioz

- Preterm eylem
- Preeklampsi riski yaklaşık %20-30 oranında artar.
- Sezeryanle doğum riski %30 oranında artmıştır.

Uzun vadede normal gebelere göre GDM'li olgularda bazı risklerde artış görülür. Vakaların bir kısmında GDM doğumdan sonra kaybolurken, diğer kısmında bir sonraki gebeliğin daha erken dönemlerinde tekrarlamaktadır. Gebelikten sonraki ilk 5-10 yılda risk normal gebeliklerde %10 iken GDM olgularında %30'lara ulaşmaktadır (61). GDM'li gebelerde aşağıda sayılan riskler varsa bu olgularda Tip 2 DM gelişme riski %50'lere ulaşmaktadır (62-64).

- 24. haftadan önce GDM tanısı almış olmak
- Gebelikte insülin ihtiyacı
- Ailede Tip 2 DM anamnezi
- Açlık hipergliseminin varlığı
- Obezite ve postpartum dönemde aşırı kilo almak
- Tip 2 DM prevalansı yüksek etnik gruptan olmak
- Postpartum 6. haftada glikoz intoleransı göstermesi.

GDM'li olguların bir kısmında ise doğumdan sonra Tip 1 DM gelişebilmektedir (%5-10). Yapılan çalışmalarla pankreas beta

hücresi otoantijeni glutamik asit dekarboksilaz'a karşı antikor varlığının 10 yıl ve daha sonra gelişebilecek Tip 1 DM'nin tahmininde kullanılabileceğini gösterilmiştir (66,67). Bu olgularda gebelikten sonraki dönemde yavaş olarak Tip 1 DM gelişebilmektedir.

1.1.2.2. Gebelik Diyabetinde Bebeğe Ait Riskler

GDM'li anne bebeklerinde normale göre erken dönemde şu risklerde artış görülür (54,55,72,).

- Polistemi
- Hipoglisemi
- Kardiyomiyopati
- Makrozomi
- Hiperbilirubinemi
- Yenidoğanın geçici taşipnesi (YDGT)
- Respiratuar distress sendrom (RDS)
- Doğum travmaları (Omuz distozisine bağlı brakial pleksus travması ve klavikula kırıkları, fasial sinir zedelenmesine bağlı sefal hematom)

Normal popülasyondan daha fazla olmakla birlikte son yıllarda PGDM'de perinatal mortalite belirgin şekilde azalmıştır (58).

Perinatal bakımın iyileşmesiyle, PGDM'li annelerin bebeklerindeki mortalitenin en sık nedeninin konjenital malformasyonlar olduğu anlaşılmış ve bu durumun prekonsepsiyonel bakım almamış ve plansız gebeliklerdeki hiperglisemiyle birlikte olduğu anlaşılmıştır (50).

Pregestasyonel dönemde dikkatli glikoz takibi yapılamayan diyabetiklerdeki plansız gebelikte; kaudal regresyon anomalisi ve sirenomeli, büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriozis, triküspid atrezisi, genitoüriner ve iskelet sistemi anomalileri görülebilir (30). GDM'li olgular daha önce tanı konulamamış tip 2 DM'li olguları da kapsayan heterojen bir gruptur. Tip 2 olguları ekarte ettiğimizde bu olgulardaki konjenital malformasyonlar non-diyabetik toplumla aynı sıklıktadır (16, 19). Tip 2 DM olgulardaki planlanmamış gebeliklerde oral antidiyabetik ilaçlar başlangıçta terotejenik olarak düşünülmüşlerdir (58). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar gebeliğin erken haftalarındaki hipergliseminin en önemli teratojenik risk olduğunu göstermiştir (59).

Large-for-gestational age (LGA) ve iri bebek (makrozomi) pregestasyonel ve GDM'nin en sık perinatal komplikasyonlarıdır (60,61,62). Maternal obezite ve gebelik

esnasında aşırı kilo alımı ile bu risk artar (53,55). LGA; yeni doğan ağırlığının >90'cı percentilin üzerinde olmasıdır. Makrozomi; 4000 veya 4500 gr üzeri ağırlıktır (72). Fetal büyüme; gebeliğin ikinci yarısında başlar ve yüksek glikoz değerlerinden etkilenir, sıkı glikoz kontrolü ikinci ve üçüncü trimesterde fetal ağırlık artışını azaltır (72).

Yapılan çalışmalar bu amaca ulaşmanın çok zor olduğunu sıkı glikoz kontrolüne rağmen diyabetik anne bebeklerindeki LGA ve makrozominin diyabetik gebeliğin en sık komplikasyonu olmaya devam ettiğini göstermektedir (55,67,73). LGA'lı bebekler doğumdan önce saptanmalıdır. Çünkü brakial prexus hasarı ve skapuler yaralanma riski yüksektir. Ayrıca metabolik komplikasyonlar terme yakın fetal ölüm ve kalpte ventriküler disfonksiyon riski Tip 2 DM'li olgularda yüksektir (50,74).

Akciğer maturasyon testlerinin yapılamadığı dönemlerde RDS yeni doğan ölümlerinde başta gelen sebeplerden birisiydi ve rutinde bu olgularda preterm doğum yaptırılmaktaydı (75). Günümüzde kortizon ile indüklenen akciğer maturasyonu ve iyi perinatal bakım respiratuar stres ve neden olduğu neonatal mortaliteyi azaltır (66,75). Diyabetik anne bebeklerinde ilk günden itibaren yeni doğan sarılığı, hipoglisemi, hipokalsemi

ve polisitemi gelişebilir. Maternal hiperglisemiye bağlı fetal hiperinsülinizm yenidoğanda hipoglisemi oluşturabilir. Fakat sıkı glikoz kontrolü bile bu hipoglisemi prevalansını azaltamaz (40,56,57). Bahsedilen komplikasyonlar diyabetik anne bebeklerinde normal popülasyona göre yüksek oranlarda görülür (76). Yeni doğandaki polistemi artmış tromboz riski ile birliktedir ve hiperviskozite sendromuna neden olabilir. Bu komplikasyon intrauterin hipoksi, doğum süresince olan hipoksik komplikasyon ya da yüksek eritropoetin seviyelerine bağlı olabilir (77). Her ne kadar sıkı glikoz kontrolü optimal tedaviyse de bu komplikasyonlar yeni doğan üniteleri için ağır bir yüktür.

Tip 2 DM, Latin Amerikalılar, Afrikalı, Asyalı ve Güney Pasifik adalarındaki bazı etnik gruplarda daha yüksek prevalansta görülür. Tüm dünyada genç nüfusta obezite ve pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) gittikçe artan oranlarda görülmektedir (67). Aynı durum Amerikaya göçmen olarak gelen bu etnik gruplar arasında Tip 2 DM'de yüksek sıklıkta görülmektedir (42). Son zamanlarda Tip 2 DM olan gebelerin incelendiği çalışmada bu durum farklı bir Tip 1 DM formu olarak rapor edilmiştir. Her ikiside aynı

komplikasyonlara sahip olmakla birlikte her zaman diyabete sekonder vasküler lezyonlarla birlikte değildir. Bunlar genellikle oral antidiyabetiklerle tedavi edilir ve özellikle planlanmamış hamileliklerde gebeliğin erken haftalarında hiperglisemiyle birliktedir ve son zamanlarda birçok çalışmada bu gebelerde prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (26,28,41,67,68).

İntrauterin dönemde maruz kalınan yüksek glikoz düzeylerinin teratojenik etkisinin yanısıra, yüksek glikoz düzeylerinin harekete geçirdiği ve özellikle insülinin içinde bulunduğu hormonal mekanizmaların intrauterin ya da erken postnatal dönemde nöroendokrin-immün sistemin programlanması üzerine teratojen etki yaptığı gösterilmiştir (27). Fetal beyin gelişiminin meydana geldiği kritik dönemlerde hipotalamustaki yüksek insülin düzeyleri en ciddi nöroendokrin teratojenik risk olarak görülmektedir. Perinatal hiperinsülinizmin ventromedial hipotolamik nükleus'ta displaziye yol açtığı bu durumun da yeme bozukluklukları, obezite ve hayat boyu devam eden hiperinsülinizmin ana nedeni olduğu düşünülmektedir (27, 28,). İnsülinin kan-beyin bariyerinden geçişi saturasyon ile ayarlanan bir transport sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Fetal ve erken postnatal dönemde bu sistem yeterince olgunlaşmadığından

diyabetik anne bebeklerinin hipotalamuslarına daha fazla insülin geçişi olmaktadır. Bu durum ilerleyen dönemlerde özellikle adelösan yaşamın sonuna doğru gebelik diyabetli annelerin çocuklarında yeme bozukluğu, obezite ve glikoz intoleransı olarak kendini göstermektedir. Tüm bunların nedeninin fetal ve erken postnatal dönemde kazanılan bazal hiperinsülinizmin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de devam edip etkisini sürdürmesi olduğu gösterilmiştir (41, 67,69).

1.1.3. Gebelik Diyabeti olgularında Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

1998 yılında GDM için yapılan "Dördüncü Uluslarası Gestasyonel Diyabet Toplantısı" çerçevesinde GDM'liler düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplara ayrılmışlardır (12)

Düşük riskli grup: Bu gruptaki gebelerde tarama testlerine gerek yoktur ve aşağıdaki kriterleri taşıyan gebelerdir.

- Birinci derece akrabalarında diyabetes mellitus öyküsünün olmaması
- Bozulmuş glikoz toleransı öyküsünün olmaması
- Düşük riskli etnik gruptan olmak
- 25 yaşından küçük olmak

- Perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmamış olmak
- Kötü obstetrik öykünün olmaması
- Vücüt kitle indexi (Body mass index, BMI) 25 kg/m^2'nın altında olmak
- Gebelik öncesi ve gebelikte normal kilo almak

Orta riskli grup: Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayan gebeleri kapsar, bu gruptaki gebelerde 24-28. gebelik haftaları arasında tarama testlerinin yapılması önerilir.

Yüksek riskli grup: Yüksek riskli gruptaki gebelerde ilk antepartum muayenede risk değerlendirilmesinin yapılması, tanı konulamayan durumlarda 24-28. gebelik haftaları arasında test tekrarı önerilmektedir. Yüksek riskli gruba dahil olan gebelerde şu kriterlerden bir ya da birden fazlası mevcuttur.

- Bozulmuş glikoz tolerans öyküsü
- Annenin doğduğunda iri bebek olması
- Ailede diyabet öyküsü (özellikle 1. derece yakınlarında)

- Gebelik öncesi ideal vücut ağırlığının %110 daha fazlası olanlar veya erken erişkin dönemde kilo alma öyküsünün varlığı
- Polikistik over sendromlu olgu
- İkiz gebelik öyküsü
- Gebelikte hipertansiyon
- Daha önce malformasyonlu çocuk doğurmuş olmak veya perinatal kayıp öyküsü
- Glikozüri varlığı (250 mg/dl ve üzeri)
- 4000 gr ve daha üzeri bebek doğurma öyküsünün varlığı
- Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruptan olmak (Amerika yerlileri, Zenci, İspanyol, Güneydoğu Asya)

1.1.4. Gebelik Diyabeti ve Metabolik Sendrom

Obezite diyabet için major bir risktir. Son yıllarda dünyada yaygın olarak artmış insülin rezistansı ve onun klinik komplikasyonları tespit edilmiştir. Bu komplikasyonlar metabolik sendrom (MS), gebelik diyabeti (GDM) ve tip 2 diyabetdir (47,56). Günümüzde obezite daha önce dünyadaki major hastalıkların en önde gelenleri olan infeksiyon hastalıkları ve kötü beslenmenin yerini almış önemli bir halk

sağlığı problemi haline gelmiştir. Obezite hem çocukları hemde yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Vücut Kitle İndeksi >30 olması obezite olarak tarif edilirken, aşırı kilo ise BMI 25-29.9 arasında olması olarak kabul edilmektedir (78). ABD'de Hispanik ve Afro-Amerikan topluluğu içerisinde obezite yıllar içerisinde gittikçe artış göstermektedir, 1988-1994 yılları arasında obezite sıklığı %22.9 iken 2000 yılında obezite prevalansının %30'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir (79-80). Insülin rezistansı (IR) çocuklar ve adolesanlarda metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle karşımıza çıkmakla birlikte polikistik over sendromunun (PCOS) patojenik mekanizmasında ve normal gebeliğinde fizyolojik metabolizmasında görülebilmektedir (81,82). IR'nin tesbiti için en güvenilir teknik steady state hiperinsülinemik klemptir, invaziv ve pahalı bir metod olduğu için klinik olarak uygulanması zordur. Açlık glikoz/insülin düzeyi ölçümü gibi daha basit metodlar klinik ve epidemiyolojik uygulamalarda önerilmekle birlikte, homeostasis model assesment (HOMA=[AİRİ(mU/lxAPG(mg/dl)]/405), simültane açlık insülin ve glikoz ölçümü, ve kantitatif insülin duyarlık kontrol indexi (QUICKI= 1/[logAİRİ(mU/l)+logAPG(mg/dl)] gibi

metodlar önerilmekle birlikte otoriteler arasında fikir birliğinin olmaması bu yöntemlerin rutin kullanımını engellemektedir (82). Klinik uygulamada IR'nin en kullanılışlı indirekt göstergesi OGTT'dir. Ulusal kolesterol eğitim programı Adult treatment panel III (ATPIII), hipergliseminin insülin rezistansının (IR) indirekt olarak ölçüm yöntemi olduğunu belirtmiştir. Hipergliseminin tesbiti bazal olarak açlık glikoz ve insülin tespitinden daha basit bir yöntemdir (78). Metabolik sendrom (MS) kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörüdür. ATP III, 6 major komponenti olduğunu ve bunlardan en az 3'ünün olması ile tanının konulacağını belirtmiştir bunlar; abdominal obezite, atherojenik dislipidemi, kan basıncı yüksekliği, insülin rezistansı + glikoz intoleransı, proinflamatuar bir durum ve protrombotik bir durumdur (56). MS ve tip 2 DM Hispanik ve Asyalı yetişkinlerde olduğu gibi çocuk ve adolesanlarda da sık olarak görülmektedir. Klinik olarak MS tanısının şu komponentlerden en az 3'ünün bulunması ile konulmaktadır bunlar; karın çevresinin erkeklerde 102 cm'den kadınlarda ise 88 cm'in üzerinde olması, kan basıncının >130/85 mmHg, trigliserid düzeyinin >150mg, HDL-kolesterol erkeklerde <40mg/dl, kadınlara <50

mg/dl, ve açlık kan glikoz düzeyinin >110 mg/dl' dan yüksek olmasıdır (78).

Polikistik over sendromu (PCOS), reprodüktif çağdaki kadın popülasyonunun yaklaşık %7'sini etkileyen en sık endokrin problemdir ve klasik olarak obezite, hiperandrojenizm, anovülasyon ve multipl ovarian kistlerle karakterizedir (81,82). Bu klinik karakteristikler aynı zamanda insülin rezistansı ile birliktelik gösterir, IR'nin hiperandrojenizmin etyolojik faktörü olduğuna inanılır. Bununla birlikte hiperandrojenizmin baskılanması insülin rezistansını (IR) azaltmaz, fakat insülin rezistansının (IR) süpresyonu hiperandrojenizmi azaltır (80). PCOS, metabolik sendrom ve tip 2 diyabeti olan genç kadınlarda görülen bir klinik durumdur.

1.1.5. Karbonhidat Metabolizması ve Gebelik

Gebelik fizyolojik bir süreç olmakla beraber, fetus ve annenin ihtiyaçlarını karşılamak üzere meydana gelen değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz;

- Artmış açlık ve tokluk plazma insülin düzeyi
- Pankreas beta hücre hipertrofi ve hiperplazisi

- Azalmış insülin duyarlılığı
- Artmış lipoliz
- Azalmış açlık plazma glikoz düzeyi
- Artmış tokluk plazma glikoz düzeyi

Gebeliğin ilk yarısında bazı hormon düzeylerinde artışlar meydana gelmektedir, bu metabolik değişikliklerden en önemlilerinden birisi plasentada artan oranlarda progesteron ve östrojen salgılanmasıdır. Östrojenin antiinsülin etkisi vardır. Artan diğer hormonlar ise prolaktin (PRL) ve kortizoldur. Hormonal değişikliklerden dolayı gebelerde pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi oluşarak glikoza karşı insülin cevabı artar. Periferde glikoz tüketiminin artışı sonucu gebeliğin erken dönemlerinde annede açlık kan şekeri düzeyleri düşer. Gebeliğin erken dönemlerinde insülin düzeyinin ve insüline duyarlılığının artmasının yanısıra böbrekten insülin klirensi azaldığı için gebelerde kan glikoz seviyeleri düşüktür ve bu nedenle hipoglisemi atakları görülebilir.

Açlık plazma glikoz düzeyleri gebeliğin 8. haftasından itibaren düşmeye başlar ve 12. haftada en düşük düzeylere inerken, tokluk kan şekeri yükselir (21). Gebelikte bu dönem protein

katabolizmasının ve glikoneogenezin arttığı anabolik faz olarak değerlendirilir. Annede yağ, glikojen ve protein depoları artar. Aminoasitler plasentadan geçerek fetusun pankreas beta hücrelerinde glikozdan önce insülin salınımını attırırlar. Gebeliğin ilk aylarında artmış olan insülin düzeyleri lipolizi engellerken, lipogenezi attırır, ve glikojen düzeyi baskılanır (12,22,23).

Gebeliğin ikinci yarısı katabolik bir fazdır, plasenta hacmi ile doğru orantılı olarak artan ve sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapısında bir hormon olan Human plasental laktojen (HPL) bu dönemdeki metabolik olayların primer sorumlusudur.

HPL'deki artışla yağ dokuda lipoliz artar, aminoasitler ve glikoz fetus gelişimi için harcanır. Gebelikte insülin direncinden sorumlu olan prolaktin, kortizol, progesteron ve HPL insülin duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozar. Bu hormonların etkisiyle gebelik diyabetojen bir durum olarak karşımıza çıkar. Gebelikte görülen insülin direnci postreseptör düzeyde meydana gelen bir bozukluktan kaynaklanmaktadır, insülin reseptörlerinde azalma görülmez (23). Normal gebelerde 2. trimester ve geç dönemlerde insülin etkisi gebe

olmayan kadınlara göre %50-70 oranında azalmıştır ve Tip 2 DM'li olgulara benzer bir tablo meydana gelir (24-28).

Gebeliğin 3. trimesterinde insülin duyarlılığında %44'lere varan bir azalma görülür ve gebelik ilerledikçe bazal ve postprandiyal insülin düzeyleri belirgin olarak artarak 3. trimesterde bazal ve 24 saatlik insülin düzeyi normalin iki katına çıkar (25, 29). Gebeliğin geç dönemlerinde birinci ve ikinci faz insülin salınımı 3-3.5 kat artar (25). Diyabetik olmayan gebelerde meydana gelen insülin direncindeki artış insülin salınımındaki artışla dengelenir. İnsülin miktarının azaldığı veya hiç bulunmadığı diyabetik gebelerde artmış insülin direncinden dolayı gebeliğin ileri dönemlerinde ciddi hiperglisemi atakları görülebilir. Normal şartlarda yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artmış insülin direncinin karşılanmadığı durumlarda gebelik diyabeti (GDM) gelişir. Serum HPL düzeylerinde artışa ilave olarak, serum serbest yağ asitleri, trigliserit ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve serbest kortizol seviyeleri artarak hiperglisemiye yol açarlar (30,31).

Normal glikoz toleransı olan obez gebelerde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde 1.faz insülin salınımında %60, 2. faz insülin cevabında %130'lara varan artış olur. Obez olmayan gebelerde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde aynı miktardaki glikoz uyarısıyla insülin cevabında %200-250 artış görülür (47). Obez gebe kadınlarda kronik insülin direncine sekonder olarak relatif bir insülin sekresyon azalmasından dolayı glikoz uyarısına insülin cevabı obez olmayan gebelere göre daha düşük olmaktadır (57). Gebeliğin 3. trimesterinde obez gebe kadınlarda hepatik ve periferik insülin rezistansı (IR) gelişir. Gebelikte meydana gelen bu fizyolojik süreç besinlerin fetusa yeterli düzeylerde geçişini sağlamak için düzenlenmiştir (78).

Glikozun plasentadan geçişini sağlayan transporttan sorumlu bir dizi protein vardır. Glikoz transportunda mikrovillus, sinsisyotrofoblast ve bazal membranda bulunan Glikoz Transporter 1 (GLUT 1) etkilidir. GLUT 1 plasentadan glikoz transportunda hız kısıtlayıcı basamakta görevlidir (78,79,83). Her ne kadar GLUT 3 ve GLUT 4'ün plasental endotelyal hücreler ve intervillöz nontrofoblastik hücrelerde eksprese edildiği belirtilse de, plasental glikoz transportundaki rolleri tartışmalıdır. İnsülin molekül ağırlığı büyük bir polipeptid

olduğundan plasentadan geçemez. Gebelerde plasenta tarafından sentezlenen polipeptidelerden Human Corionic Somatommamotropin (HCS), anneden insülin sekresyonuna neden olarak fetusa glikoz alınma işlemlerini regüle etmektedir. HCS bu görevinin yanısıra fetusun büyüme sürecinin hızlandığı gebeliğin 2.yarısında fetus için gerekli glikoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi uyarmaktadır (78).

Gebelerde hiperinsülinemiye rağmen serum glikoz düzeyi yüksek olduğu için normal şartlarda gebelik diyabetojenik bir süreç olarak kabul edilir (80). Gebeliğin diyabetojenik bir süreç olmasının nedenlerini şu şekilde tanımlayabiliriz.

- Gebelikte Langerhans adacık hormon oranı (glukagon/insülin) değişir.
- Pankreas endokrin fonksiyonları değişir.
- Proinsülin salgısı artar.
- Periferik dokularda insülin duyarlılığı azalır.
- Plasentadan salgılanan hormonlar (PRL, HPL, HCS) ve artmış leptin kan düzeyi, inflamatuar medyatörlerden

TNF-alfa, CRP ve azalmış adiponektin seviyeleri insülin direncini arttırır ve gebelik yaşı büyüdükçe bu etki artar.

Gebelik diyabeti (GDM), gebelik sonrası kan şekeri değerlendirmesi gerektirir, çünkü daha önceden belirlenmemiş tip 2 diyabetli olgular gebelikte tanımlanmış olabilir, veya normal gebede OGTT ile belirlenmiş olabilir. Tip 1 DM genelde düşük ya da normal vücut kitle indeksine sahiptir ve diyabet çocukluk ya da adelosan döneminden itibaren vardır. Tip 2 DM obez, orta yaş veya yaşlı özellikle 40'lı yaşlardan sonraki kadınlarda görülür. Özellikle yüksek prevalansta olan topluluklarda diyabetin başlangıç yaşı gittikçe düşmekte tüm dünyada çocuk ve adölesan döneminden itibaren artan sıklıkta görülmektedir (9).

Tip 1 ve tip 2 diyabet gebeliğin erken ve geç dönemlerindeki ve yenidoğan komplikasyonları ile ilişkilidir (2,12,13). Gebelik diyabeti ise gebeliğin ikinci yarısında ve yeni doğanda metabolik komplikasyonlarla ilgilidir (14). 1989'daki Saint Vincent deklarasyonu iyi medikal bakımla diyabetik kadınlardaki maternal ve perinatal morbiditeyi genel populasyona yaklaştırmayı hedeflemektedir (16-21). Ancak bu amaca ulaşmak zor gözükmektedir.

1.1.5.1. Pregestasyonel Diyabet Tip 1 Ve Tip 2 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM)

Tip 1 ve tip 2 DM hastaların oranı etnik farklılıklar gösterir. Norveçte yapılan bir çalışmada Tip 2 DM, Asya ve Afrikadan gelen göçmenler arasında yüksek oranlarda bildirilmiştir (25). Fransada yapılan bir çalışmada DM'li olguların 2/3'ü Tip 2 DM, 1/3'Ü Tip 1 DM olarak rapor edilmiştir (43). Benzer şekilde Amerikada 2/3 Tip 2 DM, 1/3 Tip 1 DM olarak bildirilmiştir (27). Amerikadaki Meksikalılarda Tip 2 DM yaygın oranda görülür ve Meksikadaki diyabetiklerin %90'ı Tip 2 DM, %10 Tip 1 DM olarak rapor edilmiştir (83-84). Yapılan çalışmalarda, Tip 2 DM'nin çok nadir görüldüğü Kuzey Avrupa toplumunda bile Tip 2 DM'li genç kadınlarda diyabetin artan oranlarda obezite ile birlikte olduğunu bildirilmektedir (18,85).

Özellikle Tip 1 DM olan ve gebelik planlayan kadınların gebelik öncesinde etraflıca değerlendirilmesi gerekir. Çünkü diyabetin uzun dönem etkileri, mikro ve makrovasküler lezyonlar oluşturur ve bunlar gebeliğin prognozunu olumsuz şekilde etkiler.

Prekonsepsiyonel ölçümler: Fizik muayene, kan lipid düzeyi, böbrek fonksiyonları, ve retina açısından göz muayenesini içerir. Periferal nabızlar ve kardiyak testler gerekli olabilir. Retinal hasarlar, gebelikteki progresyonu önlemek için tedavi edilmelidir (31). Yakın kan glikoz takibi ile normal glikozemi değerleri elde edilmeye çalışılmalıdır. Gebelik riskleri hakkında hasta ile konuşulmalıdır, uzun dönem diyabet komplikasyonları kronik hipertansiyon, mikroalbüminüri ve diyabetik nefropati gebelik prognozunu değiştirir. Daha önce reçete edilen ilaçlar gerek görüldüğü zaman değiştirilmelidir.

İnsülin tedavisi gebelikte sıkı glikoz kontrolü için önerilmektedir. İnsülinplasental bariyeri geçemediği için günde 2, 3 veya 4 doz insülin veya insülin pompalarını içeren tedavi şemaları önerilmiştir (11,86). Tip 1 DM'de insülin tedavisi uygulanmalıdır, bu olgular hipoglisemi gibi yan etkilere yatkındır. Tip 2 DM ise daha çok diyet ve oral antidiyabetiklerle tedavi edilir ve genelde bunlarda insülin kullanılmaz (83,84,85). Sıkı glikoz kontrolü konjenital anomali ve spontan abortus riskini azaltır. Gebelik öncesi

medikal bakım yapılan hastalarda yapılmayanlara göre daha az birinci trimester komplikasyonları görülmüştür (85,86).

İngiliz Kraliyet Diyabeti önleme çalışma grubu'nun (UKPDS) Tip 2 DM'li 16 olguda sıkı kan glikoz kontrolü yaparak yürüttüğü çalışmada olguların ancak 8'inde canlı doğum sağlayabilmişlerdir (87). Gebeliğin birinci trimesterindeki komplikasyonları iyileştirmek en iyi yaklaşım olarak görülmektedir (Tablo 2). Klinik çalışmalar birinci trimesterde komplikasyonların iyileştirilmesi sağlansa bile diyabetik populasyondaki komplikasyonların non-diyabetiklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir (12,13,29). Yapılan çalışmalar planlanmamış gebelikler ve anne bakımının deneyimsiz ellerde yapıldığı durumlarda prognozun iyiye gitmediğini göstermiştir (30).

Gebeliğin planlanmadığı ve gebeliğin geç dönemlerinde doktor kontrolüne gidenlerde prognoz daha kötü olmaktadır. Gebeliğini önceden planlayan ve prekonsepsiyonel tanı ve takip programına alınan gebelerde birinci trimester komplikasyonları önlenebilmektedir. Prenatal bakım DM

konusunda bilgili ve tecrübeli klinikler tarafından yapılan gebelerde sonuçlar daha başarılı olmaktadır (31-32).

1.1.6. Gebelik Diyabetinde Erken Tanı

Yapılan çalışmalar gebeliğin erken döneminde gebelik diyabeti olan olguların % 40-% 66'sının tespit edilebildiğini belirtmekle birlikte, ilk antenatal muayenede yapılan glikoz tarama testlerinin kullanılabilirliği hakkındaki raporlarda fikir birliği yoktur (88-90). Gelişmiş ülkelerdeki yazarların çoğu OGTT'nin sadece gebeliğin 24-28 haftalarında yapılmasını önermektedirler. Bununla birlikte gebelik diyabeti olan kadınların gebeliğin mümkün olduğunca erken döneminde tanınarak daha erken metabolik kontrol edilmesini önermek daha mantıklı bir yaklaşımdır.

Gebeliğin erken döneminde ilk vizitlerde yapılacak tarama testleri ile daha önce tanımlanamamış tip 2 diyabetler teşhis edilebilir. Bununla birlikte gebelikte meydana gelen karbonhidrat metabolizma değişiklikleri gebeliğin 6. haftası gibi erken dönemlerde bile tanınabilmekte ve gebeliğin indüklediği glikoz intoleransı erken gebelik diyabeti (GDM) olarak teşhis edilebilmektedir (91-92). Glikoz intoleransı her

iki durumda hemen gebeliğin başlangıcından itibaren oluşmaktadır. Uygun takip ve tedaviye rağmen erken dönemde başlayan gebelik diyabetli kadınlar yüksek riskli gebelik diyabeti olarak kabul edilmektedir ve geç dönemde başlayan gebelik diyabetlilere göre daha kötü prognozları vardır. GDM tespit edilen gebelerin yaklaşık yarısı bir sonraki gebelikte yine diyabetik olacaktır.

Prospektif bir araştırmada, GDM 'u olan 90 gebenin 47' sinde (% 52), yine GDM gelişmiştir (93-94).

Booriboonhirunsarn D, ve arkadaşları 1200 olguyu içeren bir grupta 50 gr OGTT kullanarak yaptıkları çalışmada GDM'li olguların yarısını 20. haftadan önce diğer yarısını ise daha sonraki dönemde tespit ettiklerini belirtmişlerdir (95). Bu olguların gebeliğin erken döneminde tanınması ilerde oluşabilecek komplikasyonları engelleyecektir.

Uygun obstetrik tetkik ve tedavilere rağmen erken dönemde gebelik diyabeti başlayan olgularda hipertansiyon riski, neonatal hipoglisemi, insülin gereksinimi ve perinatal ölümler geç dönemde başlayan gebelik diyabetlilere göre daha yüksek oranlardadır. Erken dönemde başlayan gebelik diyabetli

kadınların mümkün olduğunca erken dönemde teşhis edilmesinin gerekliliğini belirtmek isteriz. Bu kadınların durumunun pregestasyonel diyabetli kadınlar gibi kabul edilmesini ve o şekilde takip ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Tarama testlerinin tüm gebe kadınlarda mı yoksa yüksek riskli kadınlarda mı yapılmasının kesinleştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (96-98).

Sonuç olarak; ilk iki trimesterde OGTT yapılması GDM için yüksek riskli kadınlarda daha sonra gelişebilecek GDM'nin dışlanması için oldukça faydalı bir metod gibi gözükmektedir. Bu basit metod kullanılarak gerekli muayeneler ve ileriki dönemde yapılacak OGTT taramaları ve bunlara bağlı olarak zaman ve para harcamaları azaltılabilir. Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan 50 gr glikozla yapılan tarama testleri ile GDM olgularının yarıdan fazlasının teşhis edilip, yapılacak tedavilerle anne ve fetus morbidite ve mortalitesinin azaltılacağı sonucuna varılmıştır (99-103).

1.1.7. Gebelik Diyabetinde Gebelerin Obstetrik İzlemi

GDM'li gebeliklerde hem anne hemde bebeğin morbiditesi normal popülasyona göre oldukça fazla olduğu için bu gebelerin doğum öncesi izleminin ne kadar önemli olduğu kaçınılmaz bir gerçektir. Bu gebelerde hem anne hemde bebek açısından birçok komplikasyon normal gebelere göre daha fazla olduğu için bu gebelerin takibinin önemi daha iyi anlaşılır (104-108).

GDM'li annelerde asemptomatik bakteriüri görülme sıklığı normal gebelerden 3 kat daha fazla olduğundan bu gebelerde sık idrar tetkiki ve kültürü yapılarak infeksiyon tespit edildiği durumlarda uygun antibiyotikle tedavisi gereklidir. Tedavi sonrası idrar kültürü tekrarlanarak tedavinin etkinliği test edilmeli ve sık aralıklarla bu izlem yinelenmelidir (105,107).

GDM'li gebelerde özellikle gebeliğin ikinci yarısında kilo alımı, kan basıncı ve idrarda protein atılımının sıkı takibi gereklidir, çünkü bu kadınlarda hipertansif hastalık riski normal topluma göre daha yüksektir. 24 saatlik idrarda protein atılımı takip edilmeli ve tekrarlanmalıdır (109-111). GDM'li

gebeler ödem gelişimi açısından yakından izlenmeli ve ödem gelişen olgularda yatak istirahati ve sıkı kan glikoz düzeyi kontrolleri yapılmalıdır (112).

Tedavi edilmeyen GDM'li olgularda intrauterin fetus ölümü normal topluma göre daha sık görülen ciddi bir komplikasyondur. İntrauterin fetus ölümünün azaltılması için bebek hareketlerinin düzenli olup olmadığının izlemi anneye öğretilmeli ve gerektiğinde fetal kardiyotokografi yapılması önerilmektedir. Fetal hareketlerde bir azalma görülürse veya non-stress test (NST) non-reaktif bir patern gösterirse biyofizik profil yapılmalıdır. NST çekilme sıklığı GDM'li gebenin insülin kullanıp kullanmadığı ve kontrol altında olmasına göre değişir (113). Kan şekeri regülasyonu düzenli olmayan, sigara içen ve vasküler hastalığı olan gebelerde NST kontrolüne 32 haftada başlanılmalı ve iki haftada bir tekrarlanmalıdır. İnsülin kullanan ve kan glikozu iyi regüle olan olguda da NST takibine 32 haftada başlanır ve 32-36 haftalar arasında haftada bir kez, daha sonra haftada iki kez NST kontrolüyle birlikte ultrasonografi ile amnion sıvı miktarına bakılmalıdır. Yalnızca diyetle kan glikozu regüle olan olgularda NST takibine 36. haftada başlanır (114,115).

GDM'li anne bebekleri normal gebelere göre daha geç dönemde maturasyona ulaşır ve bunlarda RDS riski daha fazladır, bu nedenle GDM'li gebelerin doğumunun zamanlaması tartışmalıdır. Bu riskler hipergliseminin kontrol düzeyi ile yakın alakalıdır. Kan glikoz regülasyonu iyi sağlanan olgularda RDS riski 38.5 haftada diyabetik olmayan gebelerle eşitlenir (116,117). Benzer şekilde GDM'li gebelerde preterm eylem riskide normal popülasyona kıyasla daha fazladır. Bu olgularda tokolitik ilaç olarak betamimetikler kan glikoz düzeyini yükselteceğinden dolayı ilk seçenek magnezyum sülfat olmalıdır.

Gebelik diyabet'li olgularda, hiperglisemi kontrol altında ve fetal gelişim bozukluğu gibi ilave riskler yoksa spontan doğum eyleminin başlaması önerilmektedir. Komplikasyon olmayan GDM olgularında 40. haftadan önce elektif indüksiyondan kaçınılması ve spontan doğumun beklenmesi yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (117,118). Gebeliğin 40. haftasından sonra indüklenmeyen gebelikler sık aralıklarla ve çok dikkatli takip edilmelidir. Vasküler problemleri olan gebelerde fetal büyüme geriliği yada hipertansiyonda kötüleşme olursa miad

beklenmeden doğurtulmalıdır. Tek başına GDM varlığı 38. haftadan önce doğurtulma veya sezeryan endikasyonu değildir (16). 38. haftadan sonra sezeryande azalma olmaksızın fetal makrozomi riskinde artış görülür. Makrozomisi olan ve kan şekeri iyi regüle edilemeyen gebelerde 38. haftada indüksiyonla doğum yapılabilir (17). Ciddi makrozomi şüphesi olanlar ve serviksin prostoglandinlere cevap vermediği durumlarda sezeryan uygulanır. Sezeryanle doğum gerek maliyetin yüksekliği, gerekse maternal mortalitedeki artışla birlikte olsada travmatik doğum riskini azalttığı için tercih edilir. GDM'li anne bebeklerinde gövde ve omuz kafaya göre daha fazla gelişmiştir ve orantısız bir vücut vardır. Bu nedenle bu gebelerde omuz distozisi ve brakial pleksus yaralanma riski artmıştır. 4500 gramın üzerindeki gebeliklerde yüksek oranda kalıcı brakial pleksus riski oluğu için ACOG sezeryanla doğumu önermektedir (49). Doğum sırasında gebenin hiperglisemik olması engellenmelidir. Annede oluşan hiperglisemi yenidoğan bebekte ciddi hipoglisemi riski yaratabilir. Laktat birikimi ve pH değerlerinde düşme fetusda asidoza yol açar. Doğum esnasında arzulanan kan glikoz düzeyleri plazmada 80120 mg/dL (4.4-6.7 mmol/l) veya

kapiler kanda 70-110 mg/dl (3.9-6.1 mmol/l) olmalıdır. Gebelik esnasında insülin kullansada doğum esnasında GDM'li olguların insülin gereksinimi nadirdir. Bu olgularda spontan doğum veya eylem indüksiyonu başlamasından itibaren, kan şekeri düzeylerine göre gerek görülürse insülin injeksiyonu veya infüzyonu yapılabilir. Elektif olarak sezeryan planlanan gebede kan glikoz düzeyleri sınırların üzerinde olmadığı sürece insülin uygulaması o sabah kesilmelidir (63,86).

Doğum sonrası GDM'li kadınların çoğunda glikoz intoleransı normale döner. Doğumu takip eden dönemde en az 6 hafta sonra 75 gram OGTT ile hastanın glisemik durumu kontrol edilmelidir. Postpartum dönemde glikoz seviyesi normalse 3 yılda bir test tekrar edilmelidir. Postpartum dönemde tolerans testi yüksek olanlarda yıllık kontrollere ilave olarak uygun diyet ve egzersiz programları uygulanarak hastalar takip edilmelidir. Bu olgularda insülin direncini arttırarak glikoz toleransını bozabilecek kortikosteroid, tiazid grubu diüretikler ve nikotinik asit gibi ilaçlardan zorunlu endikasyon olmadığı sürece uzak durulmalıdır. Bu olgularda tekrar gebelik

düşünülüyorsa kan glikoz regülasyonu optimal düzeyde sağlandıktan sonra gebe kalınmalıdır (85,86).

1.1.8. Gebelik Diyabetinde Tedavi

Bu olgularda tedavinin amacı kan glikoz düzeyini gebelik için normal kabul edilen sınırlar içerisinde tutmaktır. Yalnızca açlık kan glikoz düzeyinin normal sınırlarda olması yeterli olmamakta, tokluk kan şekerininde normal değerlerde olması gerekmektedir. Çünkü fetal makrozomi gelişiminde tokluk hipergliseminin açık hiperglisemisine oranla daha etkin olduğu gösterilmiştir (53,55,72). GDM tedavisi; egzersiz, diyet ve gerektiğinde insülin tedavisi ile yapılır. Tedaviye egzersiz ve diyetle başlanır, bunlarla istenilen kan glikoz regülasyonu sağlanamıyorsa insülin tedavisine geçilir (63).

Gebe olmayan kişilerde Tip 2 DM tedavisinde esas olarak diyet ve oral antidiyabetikler (OAD) kullanılmaktadır. GDM'de ise artmış fetal insülinizm vardır, OAD'ler potansiyel olarak plasentadan geçerler (120). Son zamanlarda gliburide ve metformin gibi OAD'lerin gebelik esnasında kullanılması ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir (119,120-122). Gliburide sulfonilüre gurubu bir OAD'dır ve insülin sekresyonunu artırır.

Yapılan invitro çalışmalar gliburid'in plasental bariyeri önemli oranlarda geçmediğini göstermiştir, iki klinik çalışmada randomize olarak gebelik diyabetinde kullanılmıştır (120,121). Gebelikde ikinci trimesterde kullanılmaya başlanılmış ve doğumdan iki hafta önce bırakılmıştır. Sonuçlar insülin kullanılan bir grup gebe ile kıyaslanmış ve maternal ve yenidoğan sonuçlarının her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı görülmüştür (121). Diğer yandan Metformin biguanid türevi bir OAD'dır ve tip 2 diyabetde insülin duyarlılığını artırıcı etkisinden dolayı kullanılmaktadır (122). Hiperandrojenizmle birlikte polikistik over sendromu (PCOS) olan olgularda maternal androjen sekresyonunu azaltarak abortus riskini azaltmak için kullanılmaktadır (123,124,125). Klinik tecrübeler az olmakla birlikte, Metforminle tedavi edilen gebe kadınlardaki preeklampsi ve perinatal mortalite oranlarının insülin veya sülfonilüre gurubu ilaçlarla tedavi edilenlere oranla yüksek olduğunu bildiren bir çalışma bildirilmiştir (126).

Avustralyada Metforminle tedavi edilen gebelik diyabetli kadınlarla ilgili bir prospektif çalışma yürütülmektedir. Gebelik diyabeti ve tip 2 DM olanlarda OAD'ların kullanımı

ilginç bir alternatif gibi görülmektedir. Bu çalışmaların güvenirlik ve toleranslarını doğrulamak için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Gebelik diyabetinde tedavi basamaklı olarak şu şekilde yapılmalıdır.

Egzersiz: Egzersiz sadece GDM'li değil tüm gebelere önerilmektedir. Egzersiz insüline karşı periferik direnci azaltıp, insülinin reseptörlere afinitesini artırarak glikoz kullanımını arttırır. Egzersiz dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu da düşürür ve buna bağlı olarak maternal glikoz düzeyleri azalır (37). Sırt üstü yatar pozisyon ve supin pozisyonda yapılan egzersizler uterusun Vena Cava inferior üzerine bası yaparak kardiyak out-put'un düşmesine neden olacağı için gebelerde önerilmezken, özellikle vücut üst kaslarını çalıştıran egzersizler veya yürüyüş gibi fetal strese neden olmayan egzersizler gebeler için en uygun egzersizlerdir (66). Yapılan çalışmalar egzersiz ve diyet tedavisi ile yalnız diyet tedavisine oranla daha düşük kan glikoz düzeylerinin elde edildiğini göstermiştir (81). Egzersizin kan glikoz düzeyine etkisi ancak 4 hafta sonra belirgin olmaktadır.

Hipertansiyon, erken membran rüptürü, preterm eylem, 2. yada 3. trimester kanamaları, servikal yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği egzersiz için kontrendikasyonlar olarak sayılabilir (23,66,110).

Diyet : GDM'li olgularda temel tedavi diyettir (82). Maternal boy ve kiloya göre diyet bireysel olarak planlanmalıdır. Olguların yarısına yakınında sadece diyet ile kan glikoz düzeyi istenilen sınırlar içerisinde tutulur. Hastalara diyet eğitimi verildikten sonra kendi kendine kan şekeri regülasyonu öğretilmeli ve belirli aralıklarla kontrollere çağrılarak modifikasyonlar yapılmalıdır. Obezite GDM'den bağımsız olarak glikoz intoleransını kötüleştirir ve fetal büyümeyi arttırabilir. Obez olgularda düşük kalorili diyet verilmesi ketonüri ve ketonemiye yol açabilir. Yapılan çalışmalar bu olgularda (BMI>30kg/m^2) %3033'lük kalori kısıtlamasının (20-25 kcal/kg/gün) ketonüriyi arttırmadan hiperglisemi ve trigliserid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (127).

İdeal bir diyabetik diyet şu şekilde olmalıdır;

- Gebenin uygun aralıkta kilo almasını sağlamalı
- Ketonüriye sebep olmamalı
- Tokluk hiperglisemisine yol açmamalı

- Gebeliğin ihtiyaçlarına cevap verecek yeterli kaloriyi içermeli
- Hedef kan glikoz düzeylerini sağlamalıdır

Hastaya verilen diyetin kalori dağılmı; %40 karbonhidrat , %40 yağ ve %20 protein içermelidir. Bu kalori dağılımı ile GDM'li kadınların %75-80'inde normal kan glikoz değerlerinin elde edildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Kalori gereksiniminin %3540'nın karbonhidratlardan oluşacak şekilde kısıtlanması ile maternal glikoz seviyelerinin düştüğü maternal-fetal morbidite ve mortalitenin iyileştiği gösterilmiştir (90-92). Pik postprandiyal glikoz cevabının direkt olarak alınan besinin karbonhidrat içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91,93).

Tablo 6: İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre alınması gereken kalori miktarı

İdeal vücut ağırlığı	Alınması gereken kalori (kcal/kg/gün)
<%80	40
%80-120	30
%120-50	24
>%150	12-15

Tablo 7: BMI değerlerine göre önerilen kilo alınma miktarları (58).

Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	Önerilen kilo alımı (kg)
<19.8	12,4-18
19.8-24	11.5-16
>24	7-11.5

İnsülin Tedavisi: GDM tedavisinde kullanımı yaygın kabul gören ve perinatal morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilen temel farmakolojik tedavi insülindir. Tedaviye insülin eklenmesini belirleyen temel faktör maternal kan glikoz düzeyidir. İnsülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki hedef fetal makrozomi başta olmak üzere neonatal komplikasyonların engellenmesidir (63). Dışarıdan verilen insülin yüksek molekül ağırlığından dolayı plasentayı geçemediği için fetusta insülinemiye yol açmaz, fakat antiinsülin antikorlar oluşabilir. Tedavide insan insülini kullanılır. İnsan insülinin verilmesinde amaç, plasenta yoluyla geçebilecek insüline karşı oluşabilecek anti-insülin antikorların miktarını azaltarak ileri dönemde ortaya çıkabilecek reaksiyonların önlenmesidir (86).

Tablo 8: ACOG ve ADA tarafından önerilen insülin tedavisine geçerken kullanılacak kan şekeri düzeyleri ve kullanılacak insülin tipleri.

Değerler	ACOG (2004)	ADA (2001)
Açlık kan glikozu	>95 mg/dL	>105 mg/dL
1. saat tokluk kan şekeri	>140 mg/dL	>155 mg/dL
2. saat tokluk kan şekeri	>120 mg/dL	>130 mg/dL
İnsülin Tipi	Hiçbir insülin rejimi üstün değil	İnsan insülini

Diyet ile kan glikoz regülasyonu sağlanamayan olgularda açlık hiperglisemisi varsa, postprandiyal hiperglisemi yoksa yatmadan önce 0.2 ünite/kg/gün dozunda Neutral Protamin Hagedorn (NPH) ile tedaviye başlanır. Postprandiyal kan glikoz düzeyleri yüksek ise yemeklerden önce yemekteki karbonhidrat miktarının her 10 gram'ı için 1 ünite kristalize (kısa etkili) insülin ile tedaviye başlanır. Hem açlık hem de postprandiyal kan glikoz seviyeleri yüksekse günde 4 kez insülin injeksiyonu ile tedaviye geçilir (86).

İnsülin gereksinimi hesaplanırken vücut ağırlığı ve o andaki gebelik haftası göz önünde bulundurulmalıdır. 18-26. gebelik haftaları arasındaki gebenin insülin ihtiyacı 0.6 ünite/kg/gün,

26-30. gebelik haftalarındaki gebede insülin ihtiyacı 0.9 ünite/kg/gün iken, 36-40. gebelik haftaları arasında bulunan gebede günlük ihtiyaç 1,0 ünite/kg/gün'dür. Hastanın kilosu morbid obez düzeyinde ise orantılı olarak gereken insülin ihtiyacı 1,5-2 ünite/kg/gün dozuna kadar çıkılır (86).

NPH insülinler akşam yemeğinden önce uygulanmamalıdır. Çünkü NPH insülinlerin pik etkileri gece 02.00-03.00 saatleri arasında ortaya çıkarak hastalarda ciddi hipoglisemi ataklarına yol açabilir.

Oral antidiyabetik ajanlar eskiden konjenital malformasyonlara yol açtıkları için kullanılmazken son yıllarda sülfonilüre grubundan olan gliburide'in plasentadan geçmediği ve fetus açısından güvenilir olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Ancak gebelerde kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (120, 121). Biguanid grubu oral antidiyabetikler fetal pankreas beta hücrelerini insülin üretimi için uyarmadıklarından dolayı neonatal hiperinsülinemiye yol açmazlar. Metformin plasentayı geçer ancak plasental glikoz alımı, transferi ve fetal glikoz seviyeleri üzerine hiçbir etkisi yoktur (126).

1.1.9. Gebelik Diyabetinde Tedavinin İzlemi

Diyet ile kan glikoz regülasyonu sağlanan gebelerde, kahvaltı ve akşam yemeklerinden önce ve yemeklerden bir saat sonra olmak üzere toplam 4 kez kan şekeri kontrolü önerilmektedir. İnsülin kullanan olgularda üç ana öğünden önce ve yemeklerden 1 saat sonra olmak üzere toplam 8 kez kan şekeri kontrolü önerilir (102). Hastaların evlerinde kan şekerlerini glikometre ile izlemesi tercih edilmeli ve hastalar bu konuda eğitilmelidir. Kan şekeri takipleri açlık veya yemek öncesi değerler ile sınırlı kalmamalıdır. Çünkü postprandiyal glikoz düzeyleri ile fetal komplikasyonlar özellikle makrozomi gelişiminin yakın ilgisi vardır (53,55,72). Üçüncü trimesterin erken dönemlerinde ultrasonografi ile yapılacak biyometrik ölçümler ve abdominal çevre ölçümleri ile fetusun tedavisinden yarar görüp görmediği anlaşılabilir.

2. BÖLÜM
GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Ocak 2007 ile Kasım 2008 tarihleri arasında başvuran gebeler çalışmaya alındı. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak gerekli onay alındı (Protokol no: 2008-03, tarih: 26.02.2008). Gebelik öncesi diyabeti olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların ilk muayenelerinde özgeçmişleri ve obstetrik öyküleri alındı. Hastaların kimlik bilgileri (adı, soyadı, yaşı,) boy, gebelik öncesi kilo, gebelik sayısı, iri bebek öyküsü, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları, önceki gebeliklerinde glikoz intoleransı varlığı, ailede diyabetes mellitus öyküsü sorgulandı.

Hastaların adres ve telefon numaraları gerektiğinde ulaşılabilmesi için kaydedildi. Hastaların vücut kitle indexleri (VKİ= Vücut ağırlığı (kg)/ Boy (m^2)=kg/m^2) formülüne göre hesaplandı.

Kliniğimize başvuran gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gram glikoz tarama testi (GTT) yapıldı. Hastanın tok

veya aç olup olmadığına bakılmadan 50 gram glikoz 250 cc su içerisinde çözüldükten sonra oral yolla verildi. Hasta glikoz solüsyonunu aldıktan 1 saat sonra venöz plazma glikoz düzeyleri biyokimya kliniğimizde hekzokinaz metodu ile Olympus otoanalizatör (Olympus Diagnostica GmbH-Iris Branch-Lismeehan) cihazında ölçüldü. Elli gram glikoz testi 11-14. haftalar arasındaki gebelere uygulanarak kan glikoz düzeyi;

<140 mg/dl normal olarak kabul edildi.

>200mg/dL üzerinde olanlar direkt GDM olarak kabul edildi.

≥140 mg olanlar riskli grup kabul edilerek bu olgulara 100 gram glikoz ile OGTT yapıldı.

50 gram glikoz ile 1. saat kan şekeri değeri ≥140 mg/dl olan olgulara 3 günlük standart diyet (≥250 gram karbonhidrat içeren diyet) verildikten sonra 8-14 saat açlığı takiben 100 gram glikoz ile OGTT yapıldı. Bu test esnasında hastadan ilk olarak açlık kan şekeri ölçümü için venöz kan örneği alındı. 100 gram glikoz 250 cc su içinde çözülerek hastaya verildi. Solüsyonun içilmesinden 1.saat, 2.saat ve 3. saat sonra venöz kan örnekleri alınarak hastanemiz biyokimya kliniğinde analiz

edildi. Plazma glikoz düzeyleri biyokimya kliniğimizde hekzokinaz metodu ile Olympus otoanalizatör (Olympus Diagnostica GmbHIris Branch-Lismeehan) cihazında ölçüldü. Tespit edilen değerler Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (95mg/dL, 180mg/dL, 155mg/dL ve 140mg/dL) değerlendirilerek iki ya da daha fazla yüksek değer olanlar gebelik diyabeti (GDM) olarak kabul edildi. Bir değeri yüksek olan ve 100 gr OGTT değerleri normal olan gebeler AGCT olarak kabul edildi.

İlk muayenede (11-14.haftada) glikoz düzeyleri <140 mg/dl olan gebeler 16-18. haftada kontrole çağrılarak 50 gram glikoz yükleme testi tekrarlandı. Yukarıda belirtilen kriterlere göre test sonuçları analiz edildi.

İkinci muayenelerinde kan glikoz düzeyleri <140 mg/dl olan olgular 24-28. gebelik haftalarında tekrar kontrole çağrılarak yeniden 50 gram glikoz ile OGTT yapıldı. Yukarıda belirtilen kriterlere göre test sonuçları analiz edildi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda kan şekeri değerleri <140 mg/dL olanlar normal kabul edilerek herhangi bir ilaç tedavisi verilmedi. Bu olgulara normal bir gebeye önerilen diyet ve gerekli demir desteği dışında başka bir öneride bulunulmadı.

Gerek 11-14, gerek 16-18 ve gerekse 24-28 gebelik haftalarında gebelik diyabeti veya AGCT tanısı konulan hastalara gebelik öncesi ideal kilolarına göre diyetisyen tarafından önerilen 3 ana ,3 ara öğün olacak şekilde 25-35 kcal/kg/gün diyet verildi.

Gebelere egzersiz veya insülin tedavisi verilmeden önce, açlık ve yemekten 2 saat sonra tokluk kan şekeri düzeylerini değerlendirmek amacı ile 1 gün süreyle hastaneye yatırılarak 8 kez (07:00, 09:00, 13:00, 15:00, 19:00, 21:00, 24:00 ve 03:00) kan şeker profili çıkarılıp kaydedildi. Bu değerlerin ortalaması alınarak günlük kan şekeri değeri ortalaması hesaplandı.

Hastalar diyet, egzersiz, kan glikoz düzeyi ölçümü ve hipoglisemi konusunda, diyetisyen, endokrinolog, kadın doğum uzmanı ve diyabet eğitim hemşiresinden oluşan bir ekip tarafından eğitilerek günlük kan şekeri düzeyi düzenli olarak takip edildi. Kan şekeri değerleri GDM ve AGCT ile uyumlu olan gebelere kan şekeri ölçüm cihazları temin edilerek kan şekerlerini kendilerinin kontrol etmeleri sağlanıldı. Tedavi verilen olgulardaki amaç, açlık kan şekeri değerinin 95 mg/dl'nin, tokluk kan şekerinin 120 mg/dl'nin altında olmasıdır. Gün boyunca ortalama kan şekeri değerinin

100 mg/dl ve mutlaka 60 mg/dl'nin üzerinde tutulması amaçlandı.

2.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 (Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. 11-14., 16-18. ve 24-28. haftalardaki muhtemel gebelik diyabeti tespit edilebilmesi için açlık ve glikoz yüklenmesinden sonraki tokluk kan şekeri değerleri kaydedildi. Tüm değerleri ortalama ± S.D olarak gösterildi. Normal dağılım gösterenlere Independent Samples t Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık %95 güvenlik aralığında ve ($p<0.05$) olarak gösterildi. P değerlerinin 0.05'in altında olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

2.2. Bulgular

Çalışmaya alınan 210 gebenin yaş ortalaması 28,42±5,31 (18-42 yıl), gravidaları ortalama 2,38±1,41 (1-7), pariteleri ortalama 1,1±1,12 (0-6), abortus sayıları ortalama 0,27±0,69 (0-5), yaşayan bebek sayıları ortalama 1,07±1,11 (0-5) idi. Hastaların boyları ortalama 160,93±3,7 (150-171 cm), ağırlıkları 63,62±9,27 (45-89 kg) ve vücut kitle indexleri

(VKİ) ortalama 24,58±3,66 (16-33 kg/m^2) idi. Olguların başlangıç açlık kan şekeri değerleri (AKŞ) ortalama 73,49±8,09 (61-101 mg/dl) olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan gebelerin demografik verilerinin (yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayıları: en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

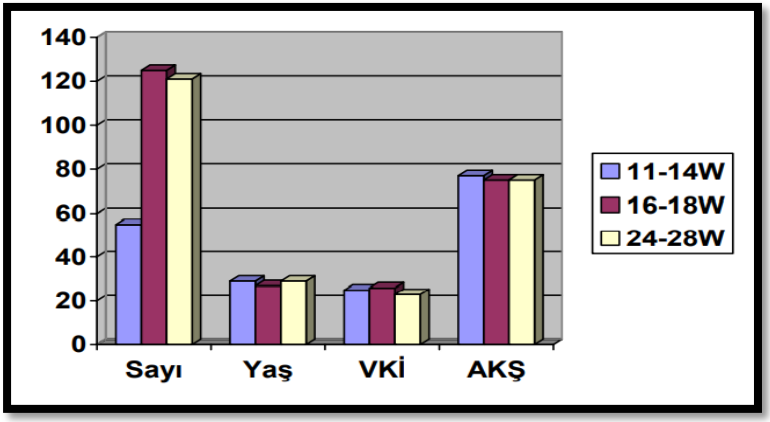
Çalışmaya alınan olgulardan 75 tanesine 11-14 haftalarda rutin kontrolleri yapıldıktan sonra 50 gram glikoz tarama testi (GTT) yapıldı ve değerleri ≥140mg/dl olan 21 olguya 100 gram glikozla OGTT yapılırken, geri kalan 54 olguya 16-18. haftalarında 50 gr GTT tekrar uygulandı.

16-18. haftada olguların 186 tanesine 50gr GTT yapıldı. Bu gebelerin 54 tanesi 11-14. haftada 50 gr GTT testi sonucu normal olan hastaların ikinci kontrolü, 132 olgu ise 16-18. haftada ilk kez başvuran olgulardı. Bu 186 olgunun 53'ünde sonuç ≥140 mg/dL üzerinde saptandığı için 100 gr OGTT yapıldı, geri kalan 133 olguya ise 24-28 haftalarda 50 gr GTT tekrar uygulandı. Kan şekeri değerleri ≥140 mg/dl olan 17 olguya 100 gr glikozla OGTT yapıldı.

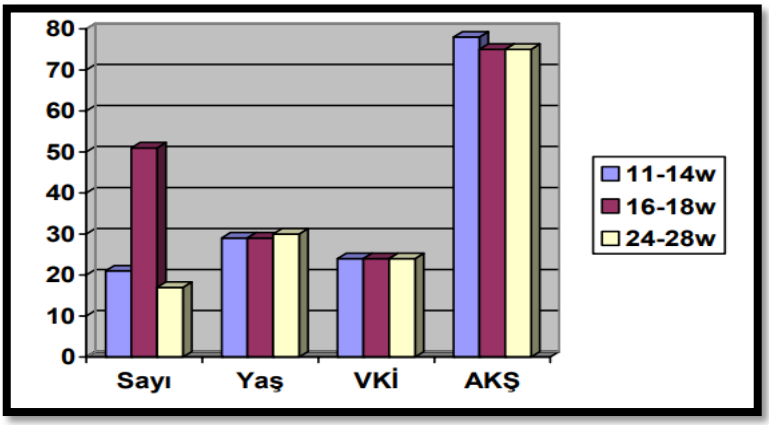
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastalardaki Demografik Özellikler

	Ortalama+Standart dev.+Min-Max (n=210)
Yaş (yıl)	28,42±5,313 (18-42)
Gravida	2,38±1,413 (1-7)
Parite	1,1±1,12 (0-6)
Abortus	0,27±0,69 (0-5)
Yaşayan	1,07±1,117 (0-5)
Boy (cm)	160,93±3,72 (150-171)
Kilo (kg)	63,62±9,27 (45-89)
VKİ kg/m^2	24,58±3,66 (16-33)
AKŞ	73,49±8,09 (61-101)

Grafik 1: 50gr GTT <140mg/dl olanlarda demografik özellikler ve AKŞ değerleri



Grafik 2: AGCT olgularında sayı, yaş, VKİ ve kan şekeri değerleri



2.2.1.11-14. hafta (1.trimester) 50 gr GTT sonuçları

11-14 haftalarda 50 gr glikozla GTT yapılan olguların 1.saatinde 75 olgunun 21'inde (%28) kan şekeri değeri >140 mg/dl, 54'ünde (%72) kan şekeri <140 mg/dl bulundu. 11-14 haftada kan şekeri değeri >140 mg/dl bulunan 21 olguya 100 gr OGTT yapılarak 4/21 (%19,04) olguda GDM, 17/21 (%80.9) olguda ise AGCT tespit edildi.

Kan şekeri değerleri >140 mg/dl olanlar ile <140 mg/dl olanlar arasında yaş (28.4±4.45-28.1±4.84), gravida (2.28±1.14-2.22±1.55), parite (1.04±1.02-0.98±1.22), abortus (0,23±0.53-

0.20±0.56), yaşayan bebek (1.04±1.02-0.94±1.27) ve vücut kitle indeksi (25.80±3.98-24.90±3.73) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05). İki grup arasında sadece AKŞ yönünden (76.46±7.08-72.61±8.24) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.018) (Tablo 10).

Tablo 10: 11-14. hafta 50 gram GTT tarama test sonuçları

	Gruplar	(Mean + SD)	P*
Yas	1# 2&	28.1±4.84 28.4±4.45	0.79
Gravida	1# 2&	2.22±1.55 2.28±1.14	0.86
Parite	1# 2&	0.98±1.22 1.04±1.02	082
Abortus	1# 2&	0.20±0.56 0.23±0.53	0.81
Yasayan	1# 2&	0.94±1.27 1.04±1.02	0.74
AKS	1# 2&	72.61±8.24 76.46±7.08	0.018*
VKİ	1# 2&	24.90±3.73 25.80±3.98	0.35

*Unpaired T-test: p<0.01 anlamlı olarak kabul edildi.
(Grup 1# : <140 mg/dl, n=54, Grup 2& :AGCT n=21)

Benzer şekilde 50 gr glikozla yapılan GTT değeri >140 mg/dl olanlarla <140 mg/dl olanlar arasında iri bebek öyküsü, ailede

DM öyküsü ve GDM öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p> 0,05) (Tablo 12).

2.2.2. 16-18. hafta (2.trimester) 50gr GTT sonuçları

16-18 haftada 50 gram glikozla GTT yapılan 186 olgunun 53'ünde (%28,4) kan şekeri >140 mg/dl, 133'ünde <140 mg/dl (%71.5) olarak bulundu. 16-18 haftalarda kan şekeri >140 mg/dl çıkan olguların 4 tanesi 11-14. haftada kan şekeri < 140 mg/dl olan olgular arasındaydı. Kan şekeri değeri >140 mg/dl olan 53 olguya 100 gr glikozla OGTT yapıldığında bu olguların 6 (%11,3) tanesinde GDM, 47 (%88.6) tanesinde ise AGCT tespit edildi.

16-18 haftalarda kan şekeri değerleri >140 mg/dl olanlarla <140 mg/dl olan olgular yaş yönünden kıyaslandığında kan şekeri değerleri >140mg/dl olan olguların yaşları daha büyük (30.07±5.61-27.46±4.80) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). İki grup arasında AKŞ (79.83±11.42-73.26-8.71), parite (1.37±1.22-0.91±1.00) ve vücut kitle indeksi (25.98±3.73-23.94±3.53) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05) ve kan şekeri değeri >140 mg/dl olan olguların değerleri daha yüksek idi (Tablo 11).

İkinci trimesterde 50 gram GTT ile kan şekeri >140 mg/dl ile <140 mg/dl olanlar arasında parite (p=0.09) ve yaşayan bebek (p=0.01) yönünden istatistiksel anlamı olan fark tespit edilirken, gravida ve abortus yönünden istatistiksel anlamı olan fark tespit edilmedi (p>0.05). İki grup arasında iri bebek, aile öyküsü ve GDM öyküsü sırasıyla (10-5, 12-6, ve 4-0), kan şekeri >140 mg/dl olan grupta daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 11: 16-18. haftalarda 50 gr GTT tarama test sonuçları

	Gruplar	Mean + St. Deviasyon	P*
Yas	1# 2&	27.46±4.80 30.07±5.61	0.02*
Gravida	1# 2&	2.23±1.40 2.54±1.35	0.16
Parite	1# 2&	0.91±1.00 1.37±1.22	0.09*
Abortus	1# 2&	0.28±0.77 0.22±0.54	0.61
Yasayan	1# 2&	0.89±1.00 1.33±1.20	0.011*
AKS	1# 2&	73.26±8.71 79.83±11.42	0.01*
VKİ	1# 2&	23.94±3.53 25.98±3.73	0.001*

*Unpaired T-test: p<0.01 anlamlı
(Grup 1# : <140 mg/dl, n=133, Grup 2& : AGCT n=53)

Ayrıca 11-14. haftada yapılan 50 gr GTT kontrollerinde kan şekeri değerleri <140 mg/dl çıkan gruptaki 2 kişide 16-18. haftada tekrarlanan 50 gr GTT değerlendirilmesinde kan şekeri >140 mg/dl olarak bulundu, GDM saptanmadı.

Tablo 12: İri bebek, aile öyküsü ve GDM öyküsü sonuçları

	Gruplar	11-14 hafta	16-18 hafta	24-28 hafta	P*
İri bebek	1[#] 2[&]	1 3	5 10	2 2	NS
Ailede DM öyküsü	1[#] 2[&]	2 5	6 12	3 8	NS
GDM öyküsü	1[#] 2[&]	0 1	0 4	0 2	NS

P*<0.05 anlamlı,

(Grup 1[#] : <140 mg/dl, Grup 2[&] :AGCT n=53)

2.2.3. 24-28 hafta (3.trimester) 50 gr GTT sonuçları

24-28 haftada (üçüncü trimester) 50 gram GTT yapılan 136 olgunun 17'sinde (%12.5) kan şekeri değeri >140 mg/dl, 119'unda (%87.5) <140 mg/dl olarak bulundu. Kan şekeri değeri >140 mg/dl bulunan 17 olguya 100 gr glikozla OGTT yapıldığında bu olguların 2 tanesinde (%11,7) GDM bulunurken, 15 (%88.2) tanesinde AGCT tespit edildi.

Tablo 13: 24-28.haftalarda 50 gr GTT tarama test sonuçları

	Gruplar	Mean + St. Deviasyon	P*
Yas	1# 2&	27.22±4.86 31.00±5.44	0.04*
Gravida	1# 2&	2.19±1.40 3.05±1.71	0.023*
Parite	1# 2&	0.91±1.03 1.35±1.16	0.11
Abortus	1# 2&	0.26±0.75 0.52±0.87	0.17
Yasayan	1# 2&	0.89±1.03 1.35±1.16	0.09*
AKS	1# 2&	73.29±7.86 83.00±18.36	0.001*
VKİ	1# 2&	23.89±3.52 25.35±4.06	0.12

*Unpaired T-test: p<0.01 anlamlı
(Grup 1# : <140 mg/dl, n=119, Grup 2& :AGCT n=17)

24-28. haftada (üçüncü trimester) 50 gram GTT sonucu >140 mg/dl ve <140 mg/dl olan gruplar arasında yaş (31.00±5.44-27.22±4.86), gravida (3.05±1.71-2.19±1.40), ve AKŞ (83.00±18.3-73.29±7.86) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Kan şekeri değeri > 140 mg/dl olan olguların yaşları daha büyük, gravida daha fazla ve açlık kan şekeri değerleri daha yüksek idi (Tablo 13).

Üçüncü trimesterde (24-28. hafta) kan şekeri değerleri >140 mg/dl çıkan 17 olgu ile <140mg/dl bulunan 119 olgu arasında parite (1.35±1.16-0.91±1.03), abortus (0.52±0.870.26±0.75),

yaşayan bebek (1.35±1.16-0.89±1.03) ve vücut kitle indeksi (25.35±4.06-23.89±3.52) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (p>0.05).

İki grup arasında iri bebek, ailede diabet öyküsü ve GDM öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemezken (p>0.05), GTT tarama sonucu >140 mg/dl olan grupta bu değerlerin daha fazla olduğu görüldü (Tablo 12).

Ayrıca 11-14. haftada yapılan 50 gr GTT incelemesinde <140 mg/dl çıkan grupta 24-28. haftada yapılan GTT değerlendirilmesinde 3 kişide kan şekeri >140 mg/dl bulundu. Bu olgulara yapılan 100 gr OGTT sonucunda, hiçbir olguda GDM tespit edilmedi. 16-18. haftada ilk kontrole gelen ve yapılan 50 gr GTT'de <140 mg/dl bulunan olguların 12 tanesinde 24-28. haftada yapılan 50 gr GTT'de kan şekeri değerleri >140 mg/dl bulundu.

Bu olguların 2 tanesinde GDM tespit edildi.

2.2.4. 100 gram OGTT sonuçlarının değerlendirilmesi

Her üç trimesterde (11-14, 16-18 ve 24-28) yapılan 50gr GTT sonuçları ≥140mg/dl üzerinde çıkan toplam 91 olguda 100

gram OGTT uygulandı. Bu olguların; %13,1 (12/91) GDM, %86.8 (79/91) AGCT (Anormal glikoz tarama test) olarak yorumlandı. GDM tespit edilen 12 olgunun 4'ü (%33,3) birinci trimester, 6 (% 50) tanesi ikinci trimester ve 2'si (%16,6) üçüncü trimesterde (24-28 hafta) kan şekeri ≥140 mg/dl tespit edilen olgular arasındaydı. 100gr OGTT uygulandığında 79 (%86.8) olguda anormal glikoz tarama testi olduğu (AGCT) görüldü. Bu olguların 23'ü (%29,1) birinci trimester, 41'i (%51.8) ikinci trimester ve 15'i (%18.9) üçüncü trimesterde kan şekeri >140 mg/dl tespit edilen olgular arasındaydı (Tablo 16).

Tablo 14: AGCT ve GDM için prediktif faktörler

	Odd ratio (%95 CI)	p değeri
GDM grubu		
Yaş (≥25)	2.86 (1.32-7.61	0.01*
Ailede DM öyküsü	1.74 (0.85-3.24)	NS
VKİ (>25 kg/m^2)	3.56 (1.72-6.85)	0.001*
İri bebek	1.23 (0.36-4.51)	NS
Açlık kan şekeri	3.15 (1.58-8.44)	0.001
AGCT grubu		
Yaş (≥25)	3.14 (1.34-8.41)	0.01*
Ailede DM öyküsü	1.65 (0.74-3.13)	NS
VKİ (>25 kg/m^2)	3.47 (1.32-7.36)	0.001*
İri bebek	1.14 (0.52-3.42)	NS
Açlık kan şekeri	2.83 (1.46-7.34)	0.001*

Yaptığımız çalışmada GDM ve AGCT'nin tahmin edilmesinde hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve açlık kan şekeri değerinin anlamlı olduğu, iri bebek öyküsü, ailede DM öyküsü ve GDM varlığının kan şekeri değeri >140 mg/dl olan grupta daha fazla olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. AGCT ve GDM'nin tahmininde yaşın 25 ve üzerinde olması, VKİ'nin >25 kg/m^2 'den daha yüksek olmasının anlamlı olduğu görüldü, odd ratio ve p değerleri Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 15: GDM ve AGCT tespit edilen hastalar ve haftaları (n=210)

Hafta	GDM (n=12) (n, %)	AGCT (n=79) (n, %)
11-14	4 (%1.9)	23 (%10,9)
16-18	6 (%2.8)	41 (%19.5)
24-28	2 (%0.9)	15 (%7.1)

Tablo 16: GDM, AGCT ve normal gruptaki olgularda demografik özelliklerin dağılımı

Demografik veriler	Grup 1 (GDM)	Grup 2 (AGCT)	Grup 3 (Normal)
Yaş	31.03±4.78(18-42)	30.8±4.67(18-42)	28.24±4.13(18-41)
AKŞ	81.63±5.72(79-132)	78.54±5.83(74-126)	71.84±4.41(61-105)
VKİ	25.9±3.42 (24-34)	25.4±3.24 (23-32)	24.4±3.5(17-26)

Yaş: Grup 1-2: p>0.05, Grup 1-3: p<0.05, Grup 2-3:p<0.05

AKŞ: Grup1-2: p>0.05, Grup 1-3: p<0.05, Grup 2-3: p<0.05

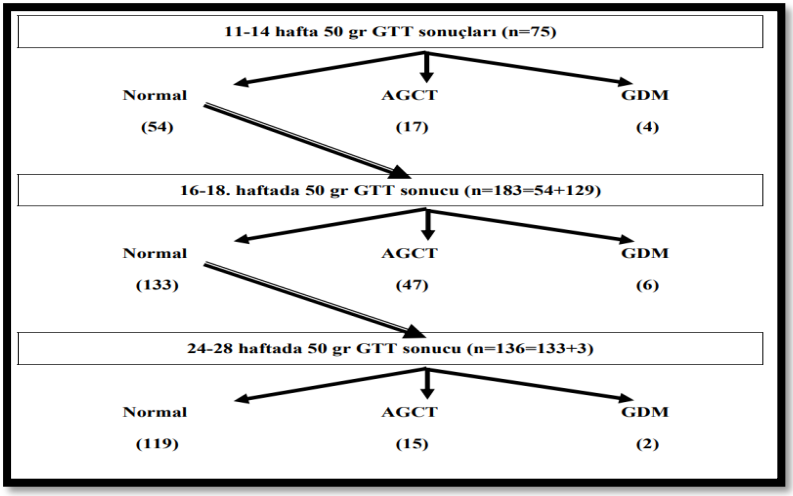
VKİ: Grup 1-2: p>0.05, Grup 1-3: p<0.05, Grup 2-3:p<0.05

Bulguların sonuçlarına bakıldığında AGCT ve GDM tespit edilen olgular 50 gram GTT sonucu <140 mg/dl bulunan (normal) olgularla yaş, AKŞ ve VKİ yönünden karşılaştırıldığında GDM ve AGCT grubu ile normal grup arasında hem yaş, AKŞ hemde VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). GDM grubunun yaş, AKŞ ve VKİ değerleri AGCT grubundan yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

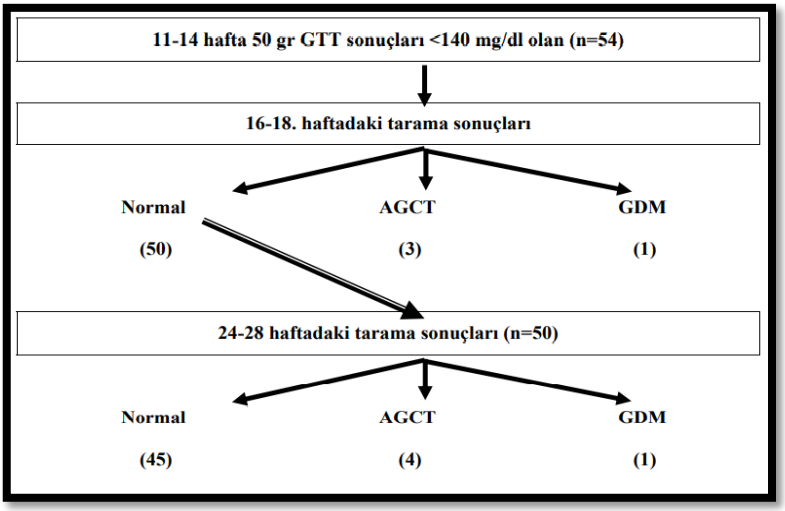
Sonuç olarak çalışmaya alınan 210 olgunun 12'sinde (%5,7) GDM, ve 79'unda (%37.6) AGCT tespit edildi. GDM tespit edilen olguların %33,3'ü birinci trimester, %50'si ikinci ve %16,6'sı üçüncü trimesterde yapılan 50 gram GTT tarama testleri ile tespit edildi. Benzer şekilde AGCT tespit edilen olguların %29.1'i birinci trimestrer, %51.8'i ikinci trimester ve %18.9'u üçüncü trimesterde yapılan 50 gram GTT tarama testleri ile tespit edildi. AGCT ve GDM tespit edilen olguların yaş, VKİ, açlık kan şekeri ve gravida ve parite sayılarının kan şekeri değerleri normal olan gruptan daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde daha

belirgin olduğu görüldü (Tablo 10, 11, 13). AGCT ve GDM gelişmesinde önemli risk faktörlerinin, gebenin yaşı, vücut kitle indeksi ve açlık kan şekeri değeri, ailede DM öyküsü ve GDM öyküsünün varlığı olduğu görüldü.

Grafik 3: 50 gr GTT sonuçları



Grafik 4: 11-14 haftadaki 50 gr GTT sonucu <140mg/dl olguların izlemi



3. BÖLÜM
TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

3.1. Tartışma

Gebelik öncesi diyabetes mellitusu olan (pregestasyonel diyabetes mellitus) kadınlarda konsepsiyondan önce veya ilk antenatal muayenede sıkı metabolik kontrol yapılması, gebelikle ilgili komplikasyonların önlenmesi için geniş kabul gören bir yaklaşımdır (1). Gebelik sonrası dönemde devam edip etmediğinden ve tedavide insulin kullanılıp kullanılmadığından bağımsız olarak, ilk kez gebelik döneminde başlayan veya farkedilen glikoz intoleransına GDM denir (6). Tüm gebeliklerin %7'si GDM ile komplike olurken, kullanılan testler ve incelenen popülasyona bağlı olarak bu oran %1-14 arasında değişebilmektedir (14, 28). Gebelik sırasında ortaya çıkan fetal ve plasental kaynaklı hormonlar annenin glikoz düzeylerinin kontrolünde ve insülinin anabolizan etkisinde önemli değişikliklere yol açarak diyabetojenik etki gösterirler (125). Gebeliğin insülin direnci ile seyreden bir süreç olduğu ve gebelerin büyük çoğunluğunun bu süreci normal glikoz toleransı ile geçirdikleri iyi bilinmektedir. Bununla beraber gebelerin bir bölümü ise, bu

süreçte farklı düzeylerde glikoz intoleransı yaşamaktadır. Bu gebelik nedenli glikoz intoleransının nedeni tam olarak bilinmese de karbonhidratların insüline duyarlılıklarının azalmış olması veya düşük insülin cevabı ve beta hücre disfonksiyonu başlıca suçlanan faktörlerdir (128).

Gebelikte diyabet taramasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebe kadınlara mı yoksa sadece risk grubunda yer alan gebe kadınlara mı uygulanması gerektiği ve tarama yöntemi halen tartışılan bir konudur (16-18). Ancak en fazla kabul gören ve ülkemizde de en fazla uygulanan yaklaşım iki basamaklı yaklaşımdır. Bu yaklaşım 24-28. gebelik haftaları arasında başvuran her gebeye 50 gram GTT yapılmasını ve sonuçları pozitif olarak değerlendirilen gebelere de uygun şartlar hazırlandıktan sonra 100 gram OGTT yapılmasını içerir (1, 17). Hemen hemen dünyanın her yerinde, 50 gr GTT sonucu yüksek, 100 gram OGTT sonucu normal olan gebe kadınlar normal glikoz toleransı olarak kabul edilmekte ve gebelik diyabeti açısından izlemden çıkarılmaktadır. Sadece birkaç çalışmada bu olgular “borderline glikoz intoleransı” veya “hafif gebelik diaybeti” olarak adlandırılmıştır (129131). Bu grubun kan şekeri izlemleri, nasıl takip edilmesi gerektiği

ve perinatal sonuçları yönünden yeterli çalışma bulunmamaktadır.

GDM anne ve fetus sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik durumdur. Bu durum kısa dönemde bazı riskleri beraberinde getirsede esas önemli riskler uzun dönemde görülmektedir. Fetus için kısa dönemde görülebilecek en sık komplikasyon makrozomidir (132). Uzun dönemde ise görülebilecek en sık komplikasyonlar, Tip 1 veya Tip 2 DM gelişiminin yanısıra, artmış hipertansiyon, ateroskleroz ve yeme bozuklukları görülme riskidir (69,119).

Yapılan çalışmalar gebeliğin erken döneminde gebelik diyabetli olguların %40%66'sının tespit edilebildiğini belirtmekle birlikte, ilk antenatal muayenede yapılan glikoz tarama testlerinin kullanılabilirliği hakkındaki raporlarda fikir birliği yoktur (89). Gelişmiş ülkelerdeki yazarların çoğu OGTT'nin sadece gebeliğin 24-28 haftalarında yapılmasını önermektedirler (98,100). Bununla birlikte gebelik diyabeti olan kadınlarda gebeliğin mümkün olduğunca erken döneminde tanınarak, daha erken metabolik kontrol sağlanmasını önermek mantıklı bir yaklaşımdır.

Gebeliğin indüklediği glikoz intoleransı ve teşhis edilmemiş diyabetes mellitusla ilgili veriler hakkında farklı görüşler mevcuttur (59,94,129). Gebeliğin erken döneminde ilk muayenelerde yapılacak tarama testleri ile daha önce tanımlanmamış tip 2 DM teşhis edilebilir. Bununla birlikte gebelikte meydana gelen karbonhidrat metabolizma değişiklikleri gebeliğin 6. haftası gibi erken dönemlerde bile tanınabilmekte ve gebeliğin indüklediği glikoz intoleransı erken gebelik diyabeti (GDM) olarak teşhis edilebilmektedir (129,131). Bizim çalışmamızda GDM tespit edilen olgular gebeliğin 11-14. ve 16-18. hafta gibi erken dönemde tespit edildiği için bu olgular daha önceden saptanmamış ve gözden kaçmış Tip II DM olguları olabilecekleri düşünüldü. Buna yönelik hastaların kendi doğum ağırlıkları sorgulandı, ancak yaşadığımız çevre itibarıyla doğumların çoğunlukla evde yapıldığı için anne doğum ağırlıkları bilgisine ulaşılamadı. Uygun takip ve tedaviye rağmen erken dönemde başlayan gebelik diyabeti olan kadınlar yüksek riskli gebelik diyabeti olarak kabul edilmektedir ve geç dönemde başlayan gebelik diyabetli olgulara göre daha kötü prognozları vardır (59,131).

Bazı yazarlar gebelik diyabetinin artmış perinatal morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir halk sağlığı problemi olduğunu vurgularken, bir kısım yazarlar gebelik süresince glikoz intoleransını değerlendirmekle ilgili verilerin kısıtlı olduğunu belirtmektedirler (18,19,31).

GDM görülme sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha sıktır. Amerikalı beyazlarda %18.5, zencilerde %28.3 bulunmuşken, bu oran İspanyollarda %36.3'dür (24,25,28). Di Cianni 50 gr GTT tarama testi sonucu yüksek olan 4053 gebeye 100 gr OGTT uygulandığında %18.7 oranında bozulmuş glikoz toleransı ve % 17.9 GDM tespit etmiştir (102). Lindsay ve arkadaşları 50 gram GTT taraması ile %10 GDM, %15 AGCT tespit etmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda GDM sıklığı %5.7, AGCT oranı %37.6 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Şen ve arkadaşları GDM sıklığını %3.4, Adana BÜ hastanesinde %6.5, KTÜ hastanesinde %7.3, OGÜ hastanesinde %3.1 olarak bulunmuştur (136, 137, 138, 139). Ülkemizde AGCT sıklığını gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda bulunan GDM sıklığı

değerleri ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu idi. Hemen hemen dünyanın her yerinde, 50 gr GTT sonucu yüksek, 100 gram OGTT sonucu normal olan gebe kadınlar normal glikoz toleransı olarak kabul edilmekte ve gebelik diyabeti açısından izlemden çıkarılmaktadır. Sadece birkaç çalışmada bu olgular "borderline glikoz intoleransı" veya "hafif gebelik diyabeti" olarak adlandırılmıştır (102, 119, 129-131). Bu grubun kan şekeri izlemleri, nasıl takip edilmesi gerektiği ve perinatal sonuçları yönünden yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda glikoz intoleransına işaret eden GDM sıklığı %5.7 ve AGCT sıklığı ise %37.6 olarak bulundu. Literatürde AGCT sıklığı ile ilgili yeterli çalışmalar olmadığı için karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan farklı GDM prevalansı bölgesel farklılıkları yansıtmaktadır.

Yaptığımız bu çalışma sonucunda, tüm dünyada birçok merkez tarafından normal olarak kabul edilen, bir sınıflamaya dahil edilmeyen ve herhangi bir tedavi rejimi önerilmeyen gebe grubu olarak değerlendirilen AGCT grubunun; GDM grubuna göre daha hafif şiddette ancak normal grup ile karşılaştırıldığında anlamlı kabul edilecek kadar şiddetli glikoz

intoleransına sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle AGCT saptanan gebelerin de GDM saptanan gebeler gibi yakın takibinin ve gerektiğinde tedavi edilmesinin gerek fetal komplikasyonlar gerekse maternal komplikasyonların önlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir. Son dönemlerde DM görülme sıklığının giderek arttığı ve gebeliğinde glikoz intoleransı gösteren annelerden doğan çocukların ileri dönemde DM gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir (100). Bu nedenle gebelik süresince ne kadar fazla gebe değişik derecelerde glikoz intoleransı yönünden taranırsa, tanı konulan gebelerin tedavi şansı ve böylece ileride görülebilecek olumsuz komplikasyonların önlenme şansı da o kadar yüksek olacaktır. AGCT grubununda GDM grubu gibi etkin bir şekilde takip ve tedavilerinin planlanabilmesi için daha yüksek sayıda gebenin tarandığı ve uzun dönem takiplerle gebeliklerinin, gebelik sonrası dönemlerinin ve bu gebelerden doğan yenidoğanların ayrıntılı olarak takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yer alan gebeler her üç trimesterde 50 gram GTT sonucu >140 mg/dl ve <140 mg/dl olanlar yaş yönünden kıyaslandığında birinci trimesterde yaş yönünden anlamlı bir

fark bulunmazken, ikinci ve üçüncü trimesterde kan şekeri >140 mg/dl olan grubun diğer gruptan daha yaşlı olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Gerek ADA (1), gerekse ACOG (141) selektif tarama için yaş sınırı olarak 25 yaşı önermektedirler (1, 17,141). Bu yaşın altında yapılan çalışmalarda GDM tespit etme duyarlılığının düşük olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 25 yaşın üzerindeydi. Danilenko ve arkadaşlarının 18.000'den fazla gebeyi içeren ve 3683 gebeye OGTT uyguladıkları çalışmada, 25 yaş üzerindeki olguların oranı %87.3'dür (128).

Solomon ve arkadaşlarının 14.000'den fazla olguyu kapsayan çalışmalarında olguların tümü 25 yaş üzerindeydi (140). Dudhbhai M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 100 gr OGTT'si yüksek olan ve GDM tespit edilen hastaların normal OGTT'li gruba göre yaşlarının daha büyük olduğunu gösterdiler (101). Weijers ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada ileri yaşlarda karbonhidrat metabolizmasını daha fazla bozulduğunu göstermişlerdir (131). Bizim çalışmamızda 50 gram GTT ile yapılan tarama testi sonucu kan şekeri değeri >140 mg/dl olan olguların (GDM ve AGCT) yaşlarının kan

şekeri değeri <140 mg/dl olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu bulgulara göre yaş faktörünün glikoz intoleransını artıran önemli risk faktörlerden biri olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızdaki olgular VKİ yönünden, gebelik öncesi dönemdeki VKİ'lerine göre her üç trimesterde değerlendirilmiştir. 50 gram GTT sonucu >140 mg/dl olan grubun (GMD ve AGCT'li olgular) VKİ değerleri kan şekeri değeri <140 mg/dl olan gruptan her üç trimesterde de daha yüksek idi, birinci ve üçüncü trimesterde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0.05$), ikinci trimesterdeki olgularda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). AGCT grubu ile GDM grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında GDM grubunun VKİ değeri AGCT'li olgulardan daha yüksek fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Normal gebelik sürecinde, gebelik haftası ilerledikçe insülin direncinin belirginleştiği ve artan VKİ'nin bu süreci olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (79,82). VKİ artışında esas faktör yağ dokudaki artıştır. Metzger ve arkadaşları, ve Buchanan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda da VKİ yüksekliğinin GDM için bir risk

faktörü olduğu bildirilmiştir (1, 114). Dudhbhai M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 100 gr OGTT yüksek olan gebelerin VKİ'lerinin daha fazla olduğunu bildirilmiştir (101). Benzer şekilde Di Cianni G.'nin İtalya'da yaptığı çalışmada, 100 gr OGTT yüksek olan ve GDM olan gebelerin VKİ'ni daha fazla tespit etmişlerdir (102). Bizim sonuçlarımızın da literatürle uyumlu olduğu görüldü. Çalışmamızda VKİ artışı ile glikoz intoleransının şiddetinin doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Bu bulgular eşliğinde, VKİ artışının glikoz intoleransı şiddetinde artış meydana getiren bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda gebeler açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri yönünden karşılaştırıldığında her üç trimesterde de 50 gram GTT sonucu >140 mg/dl olanların AKŞ değerleri < 140 mg/dl olanlara göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10, Tablo 11, Tablo 13). Yapılan çalışmaların birçoğunda GDM ve anormal glikoz intoleransı gösteren olguların AKŞ değerlerinin glikoz intoleransı olmayan olgulardan anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (113,116,118,129,131,132). Bu sonuçlara bakıldığında AKŞ değerleri yüksek olan gebelerde 50 gr GTT

taramasının gebeliğin erken dönemlerinde yapılmasının önerilebileceği sonucuna varılmıştır. Açlık kan şekeri için tüm dünyada 95-100 mg/dl kabul edilmesine rağmen; HAPO çalışmasında açlık kan şekeri 75-105 mg/dl olarak alınmış ve fetal makrozomi oranının en düşük ve en yüksek değer arasında 4-6 kat farklı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 50 gram GTT sonucu <140 mg/dl olanlarda ortalama AKŞ 73.7 mg/dl iken, >140 mg/dl olan grupta 78 mg/dl idi. Bu sonuçlara göre gebelerde açlık kan şekeri eşik değerinin 95 mg/dl yerine daha düşük değerlere çekilmesinin gerektiği sonucuna varılabilir.

Elli gram GTT sonucu >140 mg/dl ve <140 mg/dl olanlar; ailede DM öyküsü, GDM öyküsü ve iri bebek anamnezi yönünden karşılaştırıldığında her üç trimesterde de 50 gram GTT sonucu >140 mg/dl olan grupta, <140 mg/dl olan gruba göre daha fazla olduğu fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 12). Literatürde ailede DM öyküsü, GDM öyküsü ve iri bebek anamnezi olan olgularda GDM sıklığının ve anormal glikoz intoleransının daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (52,53,61,62,72). Maegawa ve arkadaşları erken dönemde GDM tespit edilen

olguların %50'sinde, geç dönemde GDM tespit edilenlerin ise %37.5'inde ailede DM öyküsü bulunduğunu bildirmişlerdir (89). Bu çalışmada GDM tespit edilen olguların yaş, vücut kitle indeksi, ailede diyabet öyküsü, GDM öyküsü ve iri bebek öyküsünün GDM olmayan olgulardan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (89). Bu nedenle ailede DM öyküsü, GDM öyküsü ve iri bebek anamnezi olan gebelerde 50 gram GTT taramasının erken dönemde yapılması önerilmektedir.

50 gram GTT sonucu >140 mg/dl ve <140 mg/dl olanlar karşılaştırıldığında her üç trimesterde de gravida, parite, abortus ve yaşayan bebek sayısının GTT sonucu >140 mg/dl olan grupta <140 mg/dl olanlara göre daha fazla olduğu görüldü. Birinci trimesterde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). İkinci trimesterde parite ve yaşayan bebek sayısı yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Üçüncü trimesterde ise gruplar arasında sadece gravidanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.23$). Seshiah V ve arkadaşlarının Hindistanda yaptıkları 891 olguyu kapsayan çalışmada GDM ile gravida arasında kuvvetli korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (67). Literatürde gravida ve parite arttıkça

glikoz intoleransının arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (109).

Maegawa ve arkadaşları 749 olguyu kapsayan çalışmalarında 22 GDM'li olgunun 14'ünü (%63,6) birinci trimesterde, 8'ini (%36,4) ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde tespit ettiklerini belirtmişlerdir (89).

Booriboonhirunsarn D ve arkadaşları 1200 olguyu içeren bir grupta 50 gr OGTT kullanarak yaptıkları çalışmada GDM'li olguların yarısını 20. haftadan önce, diğer yarısını ise daha sonraki dönemde yapılan tarama testleri ile tespit ettiklerini belirtmişlerdir (95). Yaptığımız çalışmada GDM'li ve AGCT'li olguların büyük kısmını ilk iki trimesterde yaptığımız 50 gram GTT tarama testleri ile tespit ettik. GDM'li olguların %33.3'ünü 11-14. hafta, %50'sini 16-18. haftada, benzer şekilde AGCT'li olguların %29.1'ini 11-14. hafta, %51.8'ini ise 16-18. haftada yapılan testlerle saptadık. Olguların çoğunun ikinci trimesterde saptanmasının nedeni; bu haftadaki olgu sayısının fazlalığından kaynaklandığı düşünüldü. Ancak birinci ve ikinci trimesterde 50 gr GTT tarama testi sonucu normal bulunan gebelere 24-28. haftalarda 50 gr GTT tarama testini

tekrarlamazsak GDM olgularının %16,6'sını ve AGCT olgularının %18.9'unu gözden kaçırmış olacağız.

Bu bulgular dikkate alındığında 50 gr GTT tarama testini, ileri yaş (>25), obez (VKİ>25kg/m^2), iri bebek öyküsü, ailede diyabet öyküsü ve GDM öyküsü gibi risk faktörlerini taşıyan olgulara, gebeliğin erken döneminde yapılması önerilmelidir. Yaptığımız çalışmada gebeliğin ilk iki trimesterinde yapılan 50 gram GTT tarama testi ile GDM ve AGCT'li olguların 2/3'ünden fazlasını tespit ettik. Gebelikte GDM'li ve AGCT'li olguların önemli bir kısmının erken dönemde tespit edilebilmesi ve bunun sonucuna göre uygun diyet ve ilaç tedavileri ile anne ve fetus morbidite ve mortalitesinin azaltılabileceği sonucuna varılmıştır (117-119). Gebelik süresince glikoz intoleransı ve değişik derecelerdeki karbonhidrat metabolizma bozukluğu açısından ne kadar çok sayıda gebe taranırsa erken dönemde GDM tanısı konulabilme şansı artacak, dolayısı ile erken takip ve tedavi ile ilerde oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonlarında önüne geçilebilecektir.

Çalışmamızda AGCT ve GDM tespit edilen olgular 50 gram GTT sonucu <140 mg/dl bulunan (normal) olgularla yaş, AKŞ

ve VKİ yönünden karşılaştırıldığında GDM ve AGCT grubu ile normal grup arasında hem yaş, AKŞ hemde VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). GDM grubunun yaş, AKŞ ve VKİ değerleri AGCT grubundan yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 16). Bu sonuçların literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (68,79,82,114)

Sonuç olarak doğum öncesi VKİ, anne yaşı ve erken gebelikteki AKŞ değerleri riskli grubu belirlemede en etkili faktörlerdir. VKİ >25 kg/m^2 , yaş > 25 ve AKŞ >75 mg/dl olanlarda gebeliğin erken haftalarında tarama yapılmalıdır.

3.2. Sonuçlar ve Öneriler

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe Polikliniğine Ocak 2007 ile Kasım 2008 tarihleri arasında başvuran 210 gebe bu çalışmada değerlendirildi. Hastalara gebeliğinin 11-14, 16-18 ve 24-28 gebelik haftalarında 50gr glikozla GTT uygulandı. 50 gr GTT ile kan şekeri değerleri >140 mg/dl çıkan olgulara daha sonra 100 gr OGTT uygulandı. Çalışmanın 11-14.

haftasındaki 50gr GTT ile kan şekeri değeri >140mg/dl çıkan olgulara daha sonraki haftalarda tarama testi yapılmadı, birinci trimesterde <140mg/dl çıkan olgulara 16-18. haftada 50 gr GTT testi tekrar uygulandı. Sonucu >140mg/dl olan olgulara 100 gr OGTT uygulandı ve bu olgulara 24-28. haftalarda herhangi bir test yapılmadı. Birinci ve ikinci trimesterde yapılan 50gr glikozla yapılan GTT sonucu <140 mg/dl olan olgulara üçüncü trimesterde (24-28.haftada) 50 gr GTT tekrar uygulandı ve sonucu >100 gr/dl olan olgulara 100 gr OGTT uygulandı.

1. Çalışmaya alınan 210 olgunun 12'sinde (5.7) GDM ve 79'unda (%37.6) AGCT tespit edildi.
2. GDM'li olguların 4/12'si (%33,3) birinci trimester (11-14. hafta), 6/12'si (%50) ikinci trimester (16-18. hafta) ve 2/12 olgu (%16,6) üçüncü trimesterde (24-28. hafta) tespit edildi. Dolayısı ile ilk iki trimesterde yapılan tarama testleri ile GDM'li olguların 2/3'ünden fazlasının tespit edilip uygun takip ve tedavi ile anne ve bebeğe ait morbidite ve mortalitenin minimale indirilebileceği saptandı.

3. AGCT'li olguların 23/79'u (%29,1) birinci trimester, 42/79 olgu (%51.8) ikinci trimester ve 15/79 olgu da (%18.9) üçüncü trimesterde yapılan tarama testi ile tespit edildi.
4. Birinci trimesterde 50 gr GTT uygulanan 76 olgudan kan şekeri değeri <140 mg/dl bulunan 54 olgu ile >140 mg/dl bulunan 21 olgu yaş, VKİ, gravida, parite, abortus, yaşayan bebek yönünden karşılaştırıldıklarında >140 mg/dl olanların değerlerinin daha yüksek olduğunu fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Yalnızca AKŞ yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$).
5. İkinci trimesterde (16-18.hafta) 50 gram glikozla yapılan GTT testi 186 olguya uygulandı ve bu olguların 133'ünde kan şekeri <140 mg/dl, 53'ünde >140 mg/dl olarak bulundu. Kan şekeri değeri >140 mg/dl ve <140 mg/dl olan gruplar karşılaştırıldığında yaş, VKİ ve AKŞ, parite ve yaşayan bebek sayısı değerlerinin GTT tarama testi sonucu >140 mg/dl olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

Gravida ve abortus bakımından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüdü (p>0.05)

6. GDM'li olguların 6/12'si (%50) ikinci trimesterde tespit edildi. İkinci trimesterde kan şekeri >140 mg/dl çıkan 53 olguya 100 gr OGTT yapıldığında bu olgulardan 6 tanesinde (%11,3) GDM, 47'sinde (%86.7) AGCT tespit edildi.
7. Yaptığımız çalışmada ikinci trimesterde (16-18. hafta) yapılan tarama testinin gebelik boyunca görülen glikoz intoleransı olan olguların (GDM'li (6/12) ve AGCT'li (46/91)) yarıdan fazlasını tespit edebildiğini saptadık.
8. Ayrıca 11-14. haftada yapılan 50 gr GTT kontrollerinde kan şekeri değerleri <140 mg/dl çıkan gruptaki 2 kişide 16-18. haftada tekrarlanan 50 gr GTT değerlendirilmesinde kan şekeri >140 mg/dl olarak bulundu. Daha sonra yapılan 100 gr OGTT incelenmesinde bu olgulardan GDM tespit edilmedi.
9. Ücüncü trimesterde (24-28. hafta) 50 gr glikoz ile yapılan GTT'ye toplam 136 olgu katıldı, 17 olguda kan şekeri >140 mg/dl, 119 olguda <140 mg/dl bulundu. İki grup karşılaştırıldığında yaş, AKŞ ve parite yönünden

istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında VKİ, gravida, abortus ve yaşayan bebek yönünden kan şekeri yüksek olan grupta daha yüksek olmak üzere aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

10. Üçüncü trimesterde 50 gram GTT tarama sonucu >140 mg/dl olan 17 olguya 100 gr glikozla OGTT uygulandığında 2/17 olguda (%11,7) GDM, 15/17 vakada (%88.2) AGCT tespit edildi.
11. Üçüncü trimesterde GDM'li olguların 2/12'si (%16,6), AGCT'li olgularında 15/79'u (%18.9) tespit edildi.
12. Yapılan 50 gram GTT sonuçlarına bakıldığında glikoz intoleransı bulunan (GDM ve AGCT) ve normal gebeler arasında GDM öyküsü, ailede DM öyküsü ve iri bebek öyküsü yönünden glikoz intoleransı olan gebelerde daha yüksek oranlar bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (>0.05).
13. Ayrıca 11-14. haftada ve 16-18. haftada yapılan 50 gr GTT incelemesinde <140 mg/dl çıkan gruptaki olgulara 24-28. haftada yapılan GTT değerlendirilmesinde 3 kişide kan şekeri >140 mg/dl bulundu. Bu olgulara

yapılan 100 gr OGTT sonucunda hiçbirisinde GDM tespit edilmedi.

14. 16-18. hatada ilk kez kontrole gelen ve yapılan 50 gr GTT'de <140 mg/dl bulunan olguların 12 tanesinde 24-28. haftada yapılan 50 gr GTT'de kan şekeri değerleri >140 mg/dl bulundu. Bu olguların 2 tanesinde GDM tespit edildi.
15. Birinci ve ikinci trimesterde 50 gr GTT tarama testi sonucu normal bulunan gebelere 24-28. haftalarda 50 gr GTT tarama testini tekrarlamazsak GDM olgularının %16,6'sını ve AGCT olgularının %18.9'unu gözden kaçırmış olacağız.
16. Çalışmamızda elde edilen bulguların sonuçlarına bakılarak gebeliğin erken dönemlerinde 50 gram GTT tarama testini, GDM için risk faktörleri olarak kabul edilen; ileri yaş (>25 yaş), obezite (VKİ >25 kg/m^2), GDM öyküsü, ailede DM öyküsü ve iri bebek öyküsü olan gebelere yapılmasını önerebiliriz.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada tespit edilen GDM ve AGCT oranları ülkemizdeki sonuçlarla uyum içerisinde, dünyada diyabetes mellitus ve GDM'nin sık görüldüğü

ülkelerdeki sonuçlardan ise belirgin oranda düşük bulunmuştur. Erken dönemde yapılan tarama testi ile belirlenen GDM ve AGCT olgularının mümkünse pregestasyonel diyabet olguları gibi yakın takip ve tedavisi ile daha sağlıklı gebelik, daha sağlıklı anne ve fetus surveyinin sağlanabileceği söylenebilir.

Gebeliğin birinci trimesterinde (11-14 hafta) 50 gr GTT tarama testi ile GDM'li olguların 1/3'ünden fazlasının tespit edilebildiğini gördük. İlk iki trimesterde yapılan 50 gr glikoz tarama testi ile glikoz intoleransı olan (GDM ve AGCT) olguların 2/3'ünden fazlasının belirlenebileceğini ve bu şekilde gerek anne gerekse fetuste meydana gelebilecek olan morbidite ve mortalitenin önlenebilmesi mümkün olacaktır. Bu konuda daha geniş vaka sayılarını içeren daha uzun süreli kontrollü çalışmalar yapılarak daha kesin sonuçlara varılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop: Conference on Gestational Diyabetes Mellitus. Diyabetes 1991;40(Suppl 2):197-201.
2. Healy K, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy. Pregestational diyabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:73-101.
3. Gabbe SG. Pregnancy in women with diyabetes mellitus. The beginning. Clin Perinatol 1993;20:507-515.
4. Kaplan SA, Lippe BM, Brinksman CR, Davidson MB, Geffner ME. Diyabetes mellitus. Ann Int Med 1982;96:635-649.
5. Field NT, Gilbert WM. Current status of amniotic fluid tests of fetal maturity. Clin Obstet Gynecol 1997;40:366-386.
6. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome pregnancy in diyabetic women: results of the Northern Diyabetic Pregnancy Audit, 1994. Br Med J 1997;315:279-281.
7. White P. Classification of obstetric diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978;130:228.
8. Çorakçı A. Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tedavisi. Koloğlu S, ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: Medical Network 1996.

9. Passa P, Vague P. Diyabetes and Pregnancy, Diyabetes Metab 1990; 16: 113-185.

10. Holligsworth DR, Moore TR. Diyabetes in pregnancy, In: Creasy RK, Resnik R, ed(s). Maternal Fetal Medicine-Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1999: 964-95.

11. Sivan E, Homko CJ, Chen X, et al. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. Diyabetes 1999; 48: 834-38.

12. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus. Diyabetes Care 2003;26:S5-S20.

13. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Selnick M. Type 2 diyabetes in the young: the evolving epidemic. The International Diyabetes Federation Consensus Workshop. Diyabetes Care 2004;27: 1798-1811.

14. American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of diyabetes mellitus. Diyabetes Care 2004;27(Suppl 1):88-90.

15. Tyson JE, Hock RA. Gestational and pregestational diyabetes: an approach to therapy. Am J Obstet Gynecol 1976;125:1009-1027.

16. Platt MJ, Stanistreet M, Carson IF, Haward CV, Walkinschaw S, Pennycook S, McKendrik O. San Vincent's declaration 10 years on: outcomes of diyabetic pregnancies. DiyabetMed 2002;19:216-220.

17. American Diyabetes Association. Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus. Diyabetes Care 2004; 27 suppl: 5-10.

18. Hanson U, Persson B. Outcomes of pregnancies complicated by type 1 insulindependent diyabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. Am J Perinatol 1993;10: 330-333.

19. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diyabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:17491756.

20. Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without microvascular disease (White's classes B to R) versus non-diyabetic controls. Am J Perinatol 1998;15:549-555.

21. Anon. Diyabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. DiyabetMed 1990;7:360.

22. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, La Porte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diyabetes worldwide: Diyabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diyabetes Care 2000;23:1516-1526.

23. Hiilesma V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diyabetes mellitus. Diyabetologia 2000;43:1534-1539.

24. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, Fraser D, Holcberg G, Katz M, Mazor M. Gestational diyabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;100:46-49.

25. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodrı´guez-Pinilla E, Frias JL. Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. J Perinatol 1999;19:514-520.

26. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diyabetes 1964;13:278-285.

27. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diyabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768-773.

28. World Health Organization Expert Committee on Diyabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on Diyabetes Mellitus. Geneva. Tech Report Series 646. WHO, 1980.

29. Bretcher A, Tharakan T, Williams A, Bazi L. Prenatal mortality in diyabetic patients undergoing antepartum fetal

evaluation: a case control study. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:423-427.

30. Assimakopoulos E, Athanasiades A, Zafrakas M, Dragournis K, Bontis J. Caudal regression syndrome and sirenomelia in only one twin in two diyabetic pregnancies. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31:151-153.

31. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Cadey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diyabetes mellitus and infants malformations. Obstet Gynecol 2002;100:925-930.

32. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diyabetic mothers. Heart 2003;89:1217-1220.

33. Flegal KM, Ezzati TM, Harris MI, Haynes SG, Juarez RZ, Knowler WC, Perez-Stable EJ, Stern MP. Prevalence of diyabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans for the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982–1984. Diyabetes Care 1991;4:628-638.

34. Anon. Estadisticas de mortalidad en Mexico: muertes registradas en el an˜o 2000. Salud Publica Mex 2002;44:266–282.

35. Anon. Estadisticas de mortalidad en Mexico: muertes registradas en el an˜o 2001. Salud Publica Mex 2002;44:565-581.

36. Aguilar-Salinas CA, Velazquez-Monroy O, Gomez-Perez FJ, Gonzalez-Chavez A, Esqueda AL, Molina-Cuevas F, Rull-Rodrigo JA, Tapia-Conyer R. Encuesta Nacional de Salud 2000 Group. Characteristics of patients with type 2 diyabetes in Mexico. Results from a large population-based nationwide survey. Diyabetes Care 2003;26:2021-2026.

37. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quron M, Baron A. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5457-5464.

38. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Consensus conference on the insulin resistance syndrome. 25-26 August, 2002, Washington, DC. Diyabetes Care 2003;26: 1297-1303.

39. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diyabetes mellitus in minorities in the United States. Ann Intern Med 1996; 125:221-232.

40. Burrows NR, Valdez R, Geiss LS, Engelgau ME. Prevalence of diyabetes among Hispanic selected areas 1982–2002. Morb Mortal Wkly Rep 2003;53:941-944.

41. Arredondo A, Zun˜iga A. Economic consequences of epidemiological changes in diyabetes in middle-income countries: the Mexican case. Diyabetes Care 2004;27:104-

109. **42.** Vangen S, Stoltenberg C, Holan S, Moe N, Magnus P, Harris JR. Outcome of pregnancy among immigrant women with diyabetes. Diyabetes Care 2003;26:327-332.

43. Diyabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diyabetes. Diyabetes Care 2003;26:2990-2993.

44. Engelgau ME, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diyabetes and pregnancy in the United State, 1988. Diyabetes Care 1991;18:1029-1033.

45. Hollingsworth DR, Vaucher Y, Yamamoto TR. Diyabetes in pregnancy in MexicanAmericans. Diyabetes Care 1994;14:695-705.

46. Contreras-Soto J, Forsbach G, Vazquez-Rosales J, Alvarez y Garcia C, Garcia G. Noninsulin dependent diyabetes mellitus and pregnancy in Mexico. Int J Gynaecol Obstet 1991;34:205-210.

47. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diyabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity a problem that is no longer restricted to minority groups. Eur J Endocrinol 2004;151:199-206.

48. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diyabetes how tight

is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol 1989;161:646-653.

49. Haram K, Pirhonen J, Bergsjo P. Suspected big baby: a difficult clinical problem in obstetrics. Acta Obstet Gynaecol Scand 2002;81:185-194.

50. Kenzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;110(Supp 1):S86-S92.

51. The Diyabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diyabetes Control and Complication Trial. Diyabetes Care 2000;23:84-91.

52. Langer O, Brustman L, Anyaegbuman A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:758-763.

53. Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diyabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. Diyabetes Care 1988;11:235-238.

54. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. Obstet Gynecol 2004;103:148-156.

55. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. Am J Perinatol 1999;16: 269-275.

56. Bo S, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Lezo A, Signoule A, Gambino R, Cassades M, Massobrio M, Pagano G. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. Acta Obstet Gynaecol Scand 2004;83:335-340.

57. Andreasen KR, Andersen ML, Schanz AL. Obesity and pregnancy. Acta Obstet Gynaecol Scand 2004;83:1022-1029.

58. Cundy T, Gamble G, Townsend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diyabetes mellitus. DiyabetMed 2000;55:528-539.

59. Forsbach G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Glucose intolerance in pregnant women and its effects on newborn outcomes. Diyabetes Care 1998;21:873–874.

60. Carrapato MRG. The offspring of gestational diyabetes. J Perinat Med 2003;31:5-311.

61. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diyabetes or preexisting diyabetes. Early Hum Dev 2001;61:85-95.

62. Gerardo Forsbach-Sánchez, Hector E. Tamez-Peréz, Julia Vazquez-Lara. Diyabetes and Pregnancy. Archives of Medical Research, 2005;36(3):291-299.

63. Lapolla A, Dalfra MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, Tortul C, Dalla Barba B, Fedele D. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diyabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. Acta Diyabetol 2003;40:143-149.

64. The Diyabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diyabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:13431353.

65. Hadden DR, Cull CA, Croft DJ, Holman RR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diyabetes. DiyabetMed 2003;20:506-507.

66. Innes K, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence of a connection. Acta Obstet Gynaecol Scand 1999;78:264-284.

67. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Sanjeevi CB, Green A. Gestational diabetes mellitus in India. Assoc Physicians India. 2004;52:707-11.

68. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Int J Gynaecol Obstet 20278(1):69-77

69. Cordero L, Treuer S, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diyabetic mothers. Arch Ped Adol Med 1998;152:249-254.

70. Piacquadio K, Hollingsworth HR, Murphy H. Effects of in utero exposure to hypoglycemic drugs. The Lancet 1991;338:866-869.

71. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro M, Xiang A, Mestman H, Buchanan TA. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diyabetes Care 1995;18:1446-1451.

72. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, Ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycemic control in type 1 diyabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. Diyabetologia 2002;45:1484-1489.

73. Szymańska M, Bomba-Opoń DA, Celińska AM, Wielgos M. Diagnostic of gestational diyabetes mellitus and the

prevalence of LGA (Large for Gestational Age. Ginekol Pol. 2008;79(3):177-81.

74. Mendestin MA, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Birth weight and fetal death in the United States: the effect of maternal diyabetes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;187:922-926.

75. Piper JM. Lung maturation in diyabetes in pregnancy: if and when to test. Semin Perinatol 2002;26:206-209.

76. Dunne FP, Chowdhury TA, Harland TA, Smith T, Brydon PA, McKonkey C, Nicholson HO. Pregnancy outcomes in women with insulin-dependent diyabetes mellitus complicated by nephropathy. Q JMed 1999;92:451-454.

77. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol 2000;96:950-955.

78. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:25222531.

79. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United Status: prevalence and trends, 1960–1994. Int J Obesity 1998;22:39-47.

80. Cheng TO. The changing face and implications of childhood obesity. N Engl J Med 2004;350:2414-2416.

81. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3835-3840.

82. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Thomlison L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:812-819.

83. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. Glucose screening in Mexican-American women. Obstet Gynecol 2004;103:1241-1245.

84. Forsbach G, Vazquez-Lara J, Alvarez y Garcia C, Vazquez-Rosales J. Diyabetes and pregnancy in Mexico. Rev Invest Clin 1998;50:227-231.

85. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A. Impaired glucose tolerance associated with adverse outcome: a population-based study in Southern Sweden. Am J Obstet Gynecol 2001;184:77-83.

86. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzalez O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diyabetes. N Engl J Med 2000;343:11341138.

87. UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13. BMJ 1995;310:83-88.

88. Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M. Clinical experience with a screening program for gestational diyabetes. Am J Obstet Gynecol 1981;141:491-4.

89. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diyabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. Diyabetes Res Clin Pract. 2003 Oct;62(1):47-53.

90. Bito T, Nyári T, Kovács L, Pál A. Oral glucose tolerance testing at gestational weeks < or =16 could predict or exclude subsequent gestational diyabetes mellitus during the current pregnancy in high risk group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Jul 1;121(1):51-56.

91. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, et al. Screening for gestational diyabetes mellitus: a syttematic review fort he U.S Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008 May 20;148(10): 766-75.

92. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diyabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008, May 20;148(10):759-65.

93. Kwak SH, Kim HS, Choi SH, et al. Subsequent Pregnancy after Gestational Diyabetes Mellitus: Frequency and risk factors for recurrence in Korean women. Diyabetes Care 2008, June 5. (Ebup ahead of print).

94. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al. Glucose Intolerance in Pregnancy and Future Risk of Pre-diyabetes or Diyabetes. Diyabetes Care, 2008 Jule 15. (Ebup ahead of print) **95.** Boriboonhirunsarn D, Sunsaneevithayakul P, Nuchangrid M. İncidence of gestational diyabetes mellitus diagnosed before 20 weeks of gestation. J Med Assoc Thai. 2004(87)9:1017-21.

96. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diyabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;;182(2):346-50.

97. Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA. Early gestational glucose screening and gestational diyabetes. J Reprod Med 1996;41:675-9.

98. Ben Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diyabetes mellitus and its association with type 2 diyabetes. DiyabetMed 2004;21:103-113.

99. Position Statement. Gestational diyabetes mellitus. Diyabetes Care 2004;27:S88-S90. **100.** Shirazian N,

Mahboubi M, Emdadi R , et al. Comparison of Different Diagnostic Criteria for Gestational Diyabetes Mellitus Based on the 75-g Oral Glucose Tolerance Test: A Cohort Study, 2008; 14:312-317.

101. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A, Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diyabetic patien Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):42-51.

102. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Normal glucose tolerance and gestational diyabetes mellitus: what is in between? Diyabetes Care. 2007;30(7):1783-8.

103. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diyabetes mellitus. Acta Diyabetol. 2008 May 22. (Ebup ahead of print)

104. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymetrical septal hypertrophy in newborn infants of diyabetic mothers. Am J Perinatol 2000;17:89-94. **105.** Drury MI, Greene AT, Stronge JM. Pregnancy complicated by clinical diyabetes mellitus. A study of 600 pregnancies. Obstet Gynecol 1977; 49:519-522.

106. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. Semin Thromb Hemost 2003;29:515-527.

107. Feig D, Palda VA. Type 2 diyabetes: a growing concern. Lancet 2002;359:16901692.

108. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diyabetes. DiyabetMed 2002;19:322-326.

109. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewinsk A. Gestational diabetes mellitus-an analysis of risk facotors. Endokynol Pol. 2008;59(5):393-7.

110. Garovic V. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2000;75:1071-1076.

111. Keitel E, Bruno RM, Duarte M, Santos AF, Bittar AE, Bianco PD, Goldani JC, Garcia VD. Pregnancy outcome after renal transplantation. Transplant Proc 2004;36:870871.

112. Ekbom P, DammP, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diyabetic women with microalbuminuria. Diyabetes Care 2001;24:1739-1744.

113. Ergin T, Lembet A, Duran H, Kuscu E, Bagis T, Saygili E, Batioglu S. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test mimic gestational diyabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2002;186:204-209.

114. Buchanan TA, Kjos SL, Schafer U, Peters RK, Xiang A, Byrne J, Berkowitz K, Montoro M. Utility of fetal measurements in the management of gestational diyabetes. Diyabetes Care 1998;21(Suppl 2): B99-B106.

115. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JMDC, Teixeira MM, Yamashita T. For the Brazilian Gestational Diyabetes Study Group. Gestational diyabetes diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diyabetes Care 2001;24:1151-1155.

116. Gumus II, Turhan NO, Are patients with positive screening but negative diagnostic test for gestational diyabetes under risk for adverse pregnancy outcome. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research. 2008;34(3):359-363.

117. Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, Forsythe AB, Hackett JR. Screening for gestational diyabetes with the one-hour 50-g glucose test. Obstet Gynecol,1987;70:89-93.

118. 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 diyabetes. Obstet Gynecol 1986;68:362-5.

119. Lindsay MK, W. G, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value in Pregnancy complications. Obst Gyn 1989;73:103-6.

120. Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1991;165:807-812.

121. Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diyabetes. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1438-1439.

122. Glueck C, Philips H, Cameron D, Sieve-Smith L,Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001;75:46-52.

123. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diyabetic pregnancies. Diabet Med 2000;17:507-511.

124. Simmons D, Walters BN, Rowan J, McIntyre D. Metformin therapy and diyabetes in pregnancy. Med J Aust 2004;180:462-464.

125. Luthman M, Stock S, Werner S, Bremme K. Growth hormone-binding protein in plasma is inversely correlated to placental lactogen and augmented with increasing body mass

index in healthy pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. Gynecol Obstet Invest. 1994;38(3):145-50.

126. Fougner KJ, Vanky , Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. Scand J Clin Lab Invest. 2008 Jul 24: 1-6. (Ebup ahead of print)

127. Aman-Gassner U, Hauner H. Nutrition therapy for gestational diyabetes. Dtsch Med Wochenschr. 2008 Apr; 133(17): 893-8.

128. Danilenko-Dixon DR, Winter T, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. Am J Obstet Gynecol 1999;181:798-802.

129. Bonomo M, Corica D, Mion E, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance. A randomized clinical trial. Diabet Med 2005;22:1536-41.

130. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, et al. Is mild gestational hypergylycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. Diabet Med 2000; 17:203-8.

131. Weijers RNM, Bekedam DJ, Simulders YM. Detarminants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. Diabetes Care 2002;25:72-7.

132. Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. Seminars in Fetal&Neonatal Medicine 2005;10:317-23.

133. Dörner G. Problems and terminology of functional teratology. Acta Biol. Med Ger 1975; 34:1093-5.

134. Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovasuclar risk in later life. Horm Metab Res 1994;26:213-21.

135. Plagemann A, Harder T, Janert U, et al. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinaemic offspring of gestational diabetic mother rats. Dev Neurosci 1999;21:58-67.

136. Şen C, Azli RM, UludağS, Ocak V. Gebelik Diyabeti. Perinatoloji Dergisi 1993; 1:118-121.

137. Sagün M, Tosun M, Malatyalıoğlu E, Çetinkaya MB, Alper T, Kökçü A. Gestasyonel diabet taramasında 50 gr oral glukoz testinin etkinliği. Türk Jinekoloji ve obstetrik dergisi. 2006, 2:17-22.

138. Yalcin HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy: Could it be standardized for every population? Am J Perinatol 1996; 13 (5):317-20. **139.** Tanir HM, Sener T, Gurer H, et al. A ten year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. Clin Exp Obstet Gynecol 2005;32(4):241-4.

140. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes. JAMA 1997;278:1078-83.

141. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practise Bulletin 30. Obstet Gynecol 2001;98:525-38.

İKSAD
Publishing House

ISBN: 978-625-7636-40-7