

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ZEKAİ TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

GESTASYONEL DİABETLİ HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ DEĞİŞİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Sinan GÜNGÖR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nuri DANIŞMAN**

Ankara - 2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen Sayın Başhekimimiz Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU ' na,

İhtisas hayatım boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen; tez çalışmamda beni yönlendiren, destekleyen; çalışma azmi ve doktorluk sanatını uygulama tarzını daima örnek alacağım değerli hocam Klinik Şefim Doç. Dr. Nuri DANIŞMAN ' a,

Asistanlığımın ilk gününden bu yana bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım tüm şef, şef muavini, başasistan ve uzmanlarıma,

Tezimle ilgili biyokimyasal incelemelerde yardımlarını esirgemeyen biyokimya uzmanı Dr. Ümran Büyükkacı ' ya,

Asistanlığım süresince iyi-kötü sayısız günler ve geceler geçirdiğim, bu süreyi çok iyi anılarla hatırlamamı sağlayan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden bir an olsun esirgemeyen aileme, eşime ve minicik kızıma sonsuz teşekkürler....

Dr. Emre Sinan GÜNGÖR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL METOD	55
BULGULAR.....	58
TARTIŞMA	66
SONUÇ	69
KAYNAKLAR	70

GİRİŞ:

Diabetes mellitus insülin salgılanmasında ve/veya insülin etkisindeki mutlak veya kısmi eksiklik sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat , yağ, protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir sendromdur (1).

Gestasyonel diabet (GDM), diabeti ilk defa gebelik sırasında fark edilen veya gebelik sırasında başlayan kadınlara has tanımlamadır. Gebelikteki diabet vakalarının %90'ı GDM'dir. İleri maternal yaş, ailede diabet öyküsü, önceki gebelikte diabet öyküsü ve gebelik öncesi obezite GDM gelişimindeki majör risk faktörleridir (2); buna karşın bu risk faktörleri , GDM tanısı almış kadınların sadece %50'sinde bulunmaktadır (3). Gebelik sırasında gözlenen bu glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmeyeceğini saptamak mümkün değildir. GDM gebelikle beraber en sık rastlanan metabolik hastalıktır. Sıklığı %3-5 civarındadır (4.5). Konjenital anomali sıklığı yenidoğanlarda %2-3 iken diabetik gebelerde bu oran %7-13 civarındadır. Bu anomalilerin 9. gebelik haftasından önce oluştuğu gösterilmiştir (4). Konjenital malformasyon konsepsiyon ve embriyogenez sırasındaki anne glukoz düzeyinin yüksekliğine bağlanmaktadır (1).

Gebelik diabeti tanısı alan anneler gelecekte diabet gelişimi açısından yüksek risk oluşturmaktadır. GDM tanılı kadınların %10'u 7 yıl, %18'i 10 yıl, %40'ı 17 yıl ve %60'ının 20 yıl içinde diabetik olduğu gösterilmiştir (6,7).

Bu tez çalışmasının amacı gestasyonel diabet tanısı almış olan hastalarda maternal homosistein düzeylerinin araştırılması, ve hastalıkla olası ilgisinin değerlendirilmesidir.



GENEL BİLGİLER:

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliğine, yokluğuna veya etkisizliğine bağlı olarak hiperglisemi ile birlikte bazı humoral ve dokusal belirtileri kapsayan bir hastalık tablosudur. Hiperglisemi diabetes mellitus tanısının konabilmesi için ilk teşhiste şarttır (8). DM uzun sürede mikrovasküler ve makrovasküler damarları etkileyerek çeşitli göz ve böbrek bozukluklarına sebep olmakta; ayrıca koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıkların ve nöropatilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (9).

İnsülinin keşfinden önce diabetik bir gebenin çocuk doğurma şansı az olduğundan diabetik gebe takibi söz konusu değildi (8). Diabet vakalarının çoğu puberteden önce ölmekte veya aşırı hiperglisemi puberte sonrası amenore ve infertiliteye yol açmakta idi (10). İnsülinin keşfinden sonra diabetes mellituslu kadınlarda normal gebelik sonuçları beklenebilir hale geldi(11).

Tanı:

Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığında DM tanısı konabilir:

- 1- Birden fazla ölçümde AKŞ'nin venöz plazmada 140 mg/dl'nin üzerinde olması (AKŞ: Açlık Kan Şekeri)
- 2- Bu değer 140 mg/dl'nin altında ise oral glukoz tolerans testinde glukoz değerlerinin yüksek saptanması; 75 gr glukoz verildikten 2 saat sonra ve arada alınan örnekte plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması.

3- Diabetin klasik semptomları sayılan, poliüri, polidipsi, polifaji ve plazma glukoz yüksekliği.

Bir başka tanıma göre de AKŞ 140'ın üzerinde ise veya günün herhangi bir saatinde kan şekeri 200 mg/dl'nin üzerinde ise kişiye diabetiktir denilebilir (8).

Diabetin Sınıflaması:

Diabetes mellitusun en çok kabul gören sınıflaması National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından tanımlandıktan sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kabul edilen ve 1985 yılında son şekli verilen sınıflamadır. Uluslararası alanda kabul gören bu sınıflama aşağıdadır (1);

Tablo I. NDDG (National Diabetes Data Group) Diabet Sınıflaması (12,13):

Sınıf	Özellikleri
Tip 1 (Juvenil Diabet) İnsülin bağımlı diabet (IDDM)	Prevalansı %10-20'dir. İnsülin yetersizliğinin nedeni β - hücre kaybıdır. Genellikle gençlerde görülür. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır. Ketoze eğilim vardır. Viral veya otoimmün etyoloji rol oynar.
Tip 2 (Adult tip diabet) İnsülin bağımlı olmayan diabet (NIDDM)	Prevalansı %80-90'dır. Asıl neden insülin rezistansıdır. Her yaşta görülse de genellikle erişkinlerde rastlanır. Çoğu hasta obezdir. Ketoze dirençlidir. Otozomal dominant ailevi geçiş vardır. Gebeliğin ilk 20 haftasında $HbA_{1c} > \%8$ ise gebelikten önce diabet olduğunu gösterir.
Tip 3 (Gestasyonel diabet)	Gebelikte ortaya çıkan diabetir.
Tip 4 (Sekonder diabet)	Endokrin bozukluklar, kistik fibrozis, insülin reseptör anomalileri, ilaçlarla vs. oluşan diabet.

White Klasifikasyonuna göre gestasyonel diabet sınıflandırması ise şöyledir (14,15,16):

KLAS A: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Tedavide diyet yeterlidir.

KLAS B: Başlangıç yaşı 20 'den büyüktür. Diabet süresi 10 yılın altındadır. Tedivide insülin kullanılır.

KLAS C: 10-19 yaş arasında başlar. Diabetin süresi 10-19 yıldır. Tedavide insülin kullanılır.

KLAS D: 10 yaşın altında başlar veya 20 yıldan fazla süredir diabet vardır. Hipertansiyon vardır veya (background) retinopati vardır. Tedavisi insülinidir.

KLAS E: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Pelvik arterlerde kalsifikasyon vardır. Tedavisinde insülin kullanılır.

KLAS F: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Nefropati gelişmiştir. Tedavisi insülinidir.

KLAS R: Her yaşta başlayabilir. Süresi önemli değildir. Proliferatif retinopati veya vitreus hemorajisi vardır.

KLAS RF: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Renal hastalık ve proliferatif retinopati beraberdir. Tedavisi insülinidir.

KLAS G: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Multipl gebelik kaybı vardır. Tedavisi insülinidir.

KLAS H: Başlangıç yaşı ve süresi değişkendir. Klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı vardır.

KLAS T: Renal transplantasyon öncesi aşamayı ifade eder.

1- İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM):

Pankreas β - hücrelerinin, genellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel, viral ve kimyasal etkenlerle başlayan immünolojik mekanizmalar sonucu tahrip olmasına bağlı bir insülin yetmezliği durumudur. Hiperglisemi ve spontan olarak ortaya çıkabilen ketoasidozisi engellemek için insülin kullanımı gerekmektedir.

İnsülin aktivitesindeki eksiklik çeşitli metabolik sonuçlar doğurur. Hiperglisemi ve bunun sonucunda poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı ile lipoliz kontrolünün bozulması sonucunda keton cisimlerinde artış görülür. Keton yükselince de metabolik asidoz başlar ve sonuçta diabetik koma ve bazen ölüm oluşabilir.

Hastalığı hazırlayan faktörler arasında HLA (Human leucocyte antigens) antijenleri önemli yer tutar. Tip 1 diabet, genetik olarak eğilimi olan kişilerde beta hücre yıkımı ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Virüsler de diabetin patogenezinde rol oynayabilir. Virüslerin etkisi doğrudan beta

hücre harabiyeti veya bu hücrelerde oluşan otoantikörlerin ortaya çıkması şeklindedir.

2-İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM):

Tüm yaşlarda görülebilmekle beraber genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar ve olguların %80'i obezdir. Bunlarda kalıtsal geçiş %80-90 oranındadır. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Bunlarda etyoloji; kalıtsal faktörler, çevre faktörleri dediğimiz , şişmanlık, gebelik bunların neden olduğu aşırı insülin salınımı (hiperinsülinizm) ve bunun sonucu gelişen insülin direncinin olayı başlattığı ve kısır döngü ile bu olayın β -hücresi yetersizliğine gittiği kabul edilmektedir. İnsülin direnci oluşmasında dokularda, özellikle kas dokusunda insülin reseptör veya postreseptör bozukluğun mevcudiyeti ile glukoz taşıyıcılarının da bozukluğunun söz konusu olduğu ortaya konmuştur (17,18). Tip 2 DM'lu kadınlar glisemi kontrolü için gebelik haricinde insüline genellikle ihtiyaç duymaz, oral antidiyabetiklerle regüle edilebilmektedir. Oral antidiyabetikler teratojenik etkilerinin yanı sıra fetal hiperinsülinemi ve neonatal hipoglisemiye yol açtıkları için gebelikte kullanımları sakıncalıdır (19,20). Bu hastalar ketozise dirençlidir ve metabolik komplikasyon olarak non-ketotik hiperosmolar koma görülebilmektedir (21,22).

3- Gestasyonel Diabetes Mellitus:

Mevcut gebelik sırasında ortaya çıkan veya farkedilen karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte %3-5 oranında saptanmaktadır. İleri yaş grubunda ve obezlerde siktir. Maternal riskler daha

az iken fetal ve neonatal komplikasyonlar vakaların yarısında görülür. Bu hastaların gebelik sonrası 15 yıl içinde %50 oranında aşikar diabet geliştirebildiği gözlenmiştir. OGTT değerleri ne kadar bozuksa ilerde aşikar diabet gelişme riski o kadar fazladır. Gebelikteki diabet vakalarının %90'ı GDM'dir.

GDM'nin ilerleyen gebelik haftaları ile ortaya çıkma ihtimalinin artışı, gebelik sonrası hızla gerilemesi, daha çok gebelik esnasında ortaya çıkan hormonal ve metabolik etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. Yağ metabolizmasının aktive olması insüline karşı gelişen dirençte önemli rol oynamaktadır. Gebelikte plasentada yapılan HPL, östrojen ve progesteron plasentanin diabetojenik hormonları olarak adlandırılır. HPL güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10.haftasında artmaya başlar, 20.haftasında artış 300 kata ulaşır. HPL lipolizi stimüle ederek serbest yağ asitlerini artırır, bu da periferde insülin direncinde artışa sebep olur.

GDM'li gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı hızla düzelme gösterir. Ancak bu hastalar sonraki yaşamlarında diabet gelişmesi bakımından risk taşırlar. 11 yıllık bir takipte GDM'li kadınların %17'sinde aşikar DM'nin ortaya çıktığı görülmüş, kontrol grubunda ise aşikar DM gelişen hasta tesbit edilememiştir. Son 30 yılda yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, GDM sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir (%34-%87.5). Bunun nedeni

GDM tanısında kullanılan OGTT kan glikoz değerlerinden oluşan kriterlerin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan,NDDG kriterleri gibi).

Normalde gebeliğin sonlarına doğru insülin düzeylerinde 2-3 kat artış olduğu, bunun pankreas beta hücresi hiperplazisinden kaynaklandığı ve GDM'lilerde farklı bir durumun bulunmadığı gösterilmiştir. Yani gebelikte karbonhidrat intoleransının nedeni insülin sekresyonundaki azalma veya disproporsiyon değildir. İnsülin çoğunlukla karaciğerde yıkılmaktadır. İnsan plasentasının da insülini parçalayabildiği saptanmıştır, ancak maternal dolaşımdaki düzeylerini azaltacak kadar fazla olmadığı da gösterilmiştir.

Gestasyonel diabet ile ilgili fizyopatolojik değişiklikler Tip II diabet ile aynıdır, ancak tanı ilk olarak gebelik sırasında konur. Postpartum 48 saat sonra yapılan değerlendirmede GDM'li kadınların sadece %30'unda tanı kriterlerinin pozitif olarak devam ettiği saptanmıştır. 6 hafta sonra tekrar yapılan değerlendirmede bu oranın %7'ye indiği görülmüştür (22,23,24).

Gebelikte Metabolik Değişiklikler:

Gebelik esnasında anne metabolizması kendi gereksinimini ve fetusun büyüme ve gelişimini karşılamak amacıyla birçok değişiklikler göstermektedir (25).

Fetusun büyüme ve gelişimi için gerekli tüm esansiyel maddeler anneden sağlanmaktadır. Glikoz kolaylaştırılmış difüzyon ile, aminoasitler ise aktif transport ile plasentadan fetusa geçer. Anneden fetusa olan bu sürekli transport nedeni ile annede plazma glikozu, aynı kilodaki gebe

olmayan bir kadından 10-20 mg/dl daha düşüktür. Aminoasit düzeylerinde de benzer şekilde bir düşüş gözlenmektedir.

Son trimesterde fetusun hızlı büyüme dönemine girmesi ile plasenta yolu ile esansiyel maddelerin geçişi de hızlanmaktadır. Anne, uzayan açlık hallerinde kendisi için gerekli olan enerjiyi karbonhidrattan yağ metabolizmasına dönüşüm yolu üzerinden sağlarken; glikoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa nakledilmektedir (26).

Gebe kadınlarda son trimesterde artan bir insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi görülmektedir. Birinci trimesterde artmış olan lipogenez, gestasyonun son dönemlerinde yerini lipolize bırakmaktadır ki bu dönüşümü giderek artan periferik insülin rezistansı sağlamaktadır (27).

Erken gestasyonel dönemde serbest yağ asitlerinin yağ dokusuna girişi ve trigliseritlere esterifikasyonu artmıştır. Anne aldığı glikozu da alfa-gliserofosfat üzerinden trigliseritlere dönüştürmektedir. Sonuçta, yağ hücreleri hipertrofiye uğramakta ve yağ doku kitlesi artmaktadır (28).

Gebelik boyunca açlık hipoglisemisi ile birlikte belirgin bir tokluk hiperglisemisi de vardır. Özellikle son trimesterde yüksek karbonhidrat içeren yemeklerden sonra plazma glikoz konsantrasyonunun gebe olmayanlara göre daha çok artması yanında, hem bazal hem de uyarılmış insülin salgısının da yüksek oluşu gebelikte insüline karşı duyarlılığın azaldığını düşündürmektedir (29). Maternal pankreasta ise beta hücre hipertrofisi olur ve hamileliğin son dönemlerinde insülin sekresyonu 2-3 kat artar. Gebeliğin

sonlarına doğru gittikçe artan insülin rezistansı ve insülin gereksinimine maternal pankreasın yeterli cevabı verememesi, insülin salgısını artıramaması GDM'un ortaya çıkmasına neden olmaktadır (30). GDM'lilerde 3. trimesterde yapılan bir çalışmada, gün boyu ortalama plazma glikozunun normallere göre daha fazla olduğu, ortalama insülin düzeyinde ise değişimin gözlenmediği saptanmıştır.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçemez. Fetus gestasyonun 9.haftasından itibaren anneden geçen glikoza cevap olarak kendi insülinini salgılar. Fetal insülin düzeyi direkt olarak annenin glikoz düzeyi ile ilgilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi olması durumunda fetusta da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır.

Gebelik esnasında oluşan fizyolojik insülin rezistansı, kortizolün etkilerine ek olarak plasentanin sentezlediği progesteron ve östrojen hormonlarının etki etmesi; plasentanin insülinaz enzimi ile insülini parçalaması ve prolaktin, HPL (human plasental laktojen) gibi anti-insülinler hormonlar salgılaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Kan glikoz değerleri gebeliğin 20.haftasında, HbA1C düzeyleri gebeliğin 24.haftasında en alt seviyelere düşmektedir (29,30,31).

Gebelikte Diabet Fizyopatolojisi:

Gebeliğin erken dönemlerinde glikoz homeostazı, östrojen ve progesteronun yüksek düzeylerine bağlı olarak değişir. Bu hormonlar pankreas beta hücrelerinde hiperplazi yapar ve glikoza karşı insülin cevabı

yükselir, insülin sekresyonu artar. Yine bu dönemde glikozun periferik kullanımının artışı maternal açlık kan glikozunda düşmeye yol açar. Bu da ilk trimesterde fizyolojik olarak hipoglisemiye neden olur. Bu dönem genellikle protein katabolizması ve glukoneogenezin arttığı dönemdir. Gebeliğin erken döneminde glikoza cevap olarak insülin sensitivitesinin artması lipogenezini artıran, lipolizisi inhibe eden bir olaydır. Gebeliğin ilerlemesiyle lipidler en önemli enerji kaynağı haline gelir. Gebeliğin ikinci yarısında sinsityotrofoblastlardan salınan antiinsülinler etkili HPL ve diğer plasental hormonların etkisi ile adipoz dokuda lipolizde artış olur. Gliserol ve yağ asitlerinin kullanımı ile hem maternal glikozun hem de aminoasitlerin kullanımı azalır. Yüksek yağ asidi düzeyleri glikoz uptake ve oksidasyonunu inhibe eder, fetusun santral sinir sisteminde glikoz kullanımına olanak sağlar (32).

NIDDM'li hastalardakine benzer şekilde GDM'li hastalarda obezite ve lipid anomalileri insidansında artış vardır. 3.trimesterde kontrol grubu ile GDM'li hastalar arasında insülin sensitivitesinde fark gözlenememesinin nedeni, insülin rezistansının gebelik başlamadan önce varlığı ile açıklanabilir. Bu nedenle GDM, NIDDM'nin bir varyantı olarak kabul edilebilir. İnsülinin kan glikoz düzeyini azaltıcı etkisine karşı rezistans gelişimi, gebeliğin normal bir karakteristiğidir. HPL, progesteron, östrojen, PRL, serbest kortizol, glukagon artışı; insülin rezistansı ile beraberdir. Normal gebelerde hormonal değişikliklerin oluşturduğu durum fizyolojik olarak tolere edilebilirken diabetli kadınlarda ve daha önce diabetli olduğu bilinmeyen birçok kadında gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının

dengesi bozulmaktadır (33). Gebelikte diabetojenik hormonlar ve bu hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilgileri Tablo II, Tablo III ve Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo II: Gebelikte Diabetojenik Etkili Hormonlar

Hormon	Yükselmeye başlaması (gün)	Pik zamanı (hafta)	Diabetojenik potansiyel
Östrojen	32	26	+
PRL	36	10	++
HPL	45	26	+++
Kortizol	50	26	+++++
Progesteron	65	32	++++

Tablo III: Erken Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Hormonal Değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
• Artmış östrojen ve progesteron • Beta hücre hiperplazisi ve insülin sekresyonunda artış	• Dokuda glikojen depolanması • Periferik glikoz kullanımı • Açlık plazma glikozu	Artan seks hormonları ve hiperinsülinemiye bağlı anabolik etki

Tablo IV: Geç Gebelik Döneminde Karbonhidrat Metabolizması

Hormonal Değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
• HPL • PRL • Bağlı ve serbest kortizol	• Glikoz toleransı azalır • İnsülin rezistansı artar • Hepatik glikojen depolanması azalır • Hepatik glikoz üretimi artar	Fetusa glikoz ve aminoasit sağlamak üzere ile hızlanmış açlık hali oluşmuştur, anabolizma kolaylaşmıştır.

GDM'li hastalarda pankreas beta hücre disfonksiyonu vardır; bu durum oral ve intravenöz glikoz tolerans testleri ile ortaya çıkarılabilir. Sağlıklı ve GDM'li gebe gruplarında HLA-DR2, DR3 ve DR4 antijenlerindeki benzer oranlar ve GDM'li hastalarda beta hücre harabiyetini gösteren markerların düşük oranda tesbit edilmesi GDM'nin otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmesi olasılığını ortadan kaldırır (34).

Maternal glikoz fetusa kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Fetal kan glikozu anne kan glikozunun 20-30 mg/dl altındadır. Fetal glikoz uptake'i ile maternal glikoz konsantrasyonu arasında yakın bir korelasyon vardır. Maternal hiperglisemi fetal hiperglisemi ile paraleldir. Diabetik anne fetuslarındaki persistan hiperglisemi fetal pankreası uyararak beta hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye yol açar ve fetal hiperinsülinemi durumu ortaya çıkar. Fetusta hiperinsülinemi kordosentez ile gösterilebilir. İnsülin fetal büyüme ve gelişme üzerine primer anabolik hormon olarak etki

ettiği için, fetal hiperinsülinemi, fetal viseromegali ve makrozomi ile sonuçlanır (35).

Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması ve Tanısı

GDM taramasında ilk adım dikkatli bir anamnez alınmasıdır. Ancak yine de risk faktörleri GDM'li hastaların ancak yarıya yakın kısmında saptanabilir. GDM plasental peptit ve steroid yapısındaki hormonların sentezinin tepe yaptığı, gebeliğin ikinci yarısında araştırılmalıdır. Bugün kabul edilen tarama zamanı 24-28.gebelik haftalarıdır. Erken gebelikte açlık kan şekerinin 105 mg/dl'nin üzerinde olması durumunda yapılan OGTT'de iki veya daha fazla değeri kullanılan eşik değerlerinin üstünde çıkan veya hemoglobin A1c konsantrasyonu %8 veya daha fazla bulunan kadınlar ilk kez gebelikte saptansa bile muhtemelen Tip II DM'lidirler. GDM için risk oluşturan faktörler şöyle sıralanabilir (36,37):

1. Yaş,
2. Daha önceki gebelikte GDM veya aile anamnezi,
3. Glikozüri veya DM semptomları,
4. AKŞ yüksekliği (venöz plazmada 105 mg/dl veya postprandial 2.saat kan şekeri 120 mg/dl),
5. Obezite (vücut kitle indeksi>26 kg/m²) ,
6. Daha önce 4000 gr.üzerinde çocuk doğurmuş olmak,
7. Açıklanamayan ölü doğum varlığı,
8. Açıklanamayan konjenital anomalili çocuk doğurma öyküsü,
9. Fetal makrozomi veya polihidramniyos gelişmesi.

Gestasyonel diabet taraması, yukarda sayılan klasik risk faktörlerinin sorgulandığı dikkatli bir anamnezle başlar. Sadece öyküye dayalı bir diabet

tanısının duyarlılığı oldukça düşüktür. Gestasyonel diabet görülme hızı ilerleyen anne yaşı ile birlikte artar. Ancak bir saatlik 50 gram glukoz yükleme testi sadece anamnestik risk faktörleri olan genç kadınlara ve 30 yaş üzerindeki hastalara uygulandığında, GDM olgularının %65'i yakalanabilmektedir. Test, tüm yaş grubundaki gebelere uygulanırsa yakalanma oranı %90'lara ulaşır. Bu nedenle 1985 yılında yapılan II. Uluslararası Gestasyonel Diabetes Mellitus toplantısında tüm gebelerin, özellikle 24-28.gebelik haftaları arasında bir saatlik 50 gram glikoz yükleme testi ile taranması önerilmiştir (38).

Günümüzde, gestasyonel diabet taraması için en sık kullanılan 50 gramlık glikoz yükleme testinin eşik değeri için tam bir anlaşma yoktur. O'Sullivan'ın orjinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz kanda 130 mg/dl'dir (37). Bu değerin sensitivitesi %79, spesifitesi ise %87 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, tüm hastalara hem tarama hem de altın standart olarak nitelenen 100 gramlık tanı testi yapıldığı için, bu alandaki en değerli çalışmadır. Bir süre sonra laboratuvarlar glikoz ölçümü için, tam kan yerine venöz plazmayı koyunca eşik değerlerin de yeniden ayarlanması gerekmiştir. Venöz plazma değeri tam kandan %14 daha yüksektir. Buna ek olarak, glukoz analizinde kullanılan Somogyi-Nelson metodu da değiştirilmiş ve glikoz oksidaz ve hekzokinaz enzimatik metodlarına geçilmiştir. Bu yöntemler daha hassas olduğundan, 5 mg/dl kadar daha düşük değerler vermektedir. Bu düzeltmeler yapıldığında O'Sullivan'ın ortaya attığı eşik değeri olan 130 mg/dl, 142 mg/dl'ye değiştirilmiştir (39,40,41). 1989'da yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, hekzokinaz metodu ile bakılan

venöz plazma eşik değeri 130 mg/dl alınmıştır (42). Bu değer tam kanda Somogyi-Nelson metoduna göre 119 mg/dl'dir. Gestasyonel diabetes tanısı konmuş hastaların %10'unun tarama test değerlerinin 130-139 mg/dl değerleri arasında olduğu görülmüştür. Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değeri ile tarama testinin sensitivitesi %100'ü bulmaktadır. Tüm populasyon bu eşik değeri ile tarandığında, sonucun pozitif bulunup tanısız oral glukoz tolerans testinin uygulanma oranı %14'den %23'e çıkmıştır (43). Bu da her gestasyonel diabetes olgusunun tanınması için gereken mali yükü %12 oranında artırmıştır. Bu nedenle, American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi tavsiye etmektedir (44).

ABD'de 1990 yılından itibaren GDM için tüm gebelerin %75'inden fazlası taranmaya başlanmıştır. Bu da maliyette anlamlı bir artışa yol açmaktadır. Bunun sonucu tarama grubunun risk gruplarına göre skorlama yapılarak daraltılması yönünde çalışmalar yapılmaktadır. American Diabetes Association (ADA) grubu, düşük risk grubundaki kadınların sınırlı taranması gerektiğini önermişlerdir. Buna göre düşük risk grubunda olduğu düşünülen ve GDM açısından taranması önerilmeyen hastalar şu kriterlere göre değerlendirilir:

1. 25 yaş altında olmak
2. Vücut kitle indeksinin 25'in altında olması
3. 1. derece akrabalarında diabetik hastalık anamnezi olmaması
4. Daha önceden anormal glukoz tolerans öyküsü olmamak

5. Önceki gebeliklerinde GDM ile ilişkili kötü obstetrik öyküsü olmamak (38)

Gestasyonel diabetes tanısı oral veya intravenöz glikoz tolerans testi (IVGTT) ile konur. IVGTT daha kesin sonuçlar vermesine rağmen, kolay uygulanır olması nedeniyle oral yol tercih edilmektedir. Gebelikteki uygulamalarla ilgili birçok veri bulunduğundan , 3 saatlik 100 gram oral glikoz tolerans testi (100 gram OGTT) en çok tercih edilenidir (43). Kriterleri O'sullivan ve Mahan tarafından geliştirilen 100 gramlık tanısal testin eşik değerlerinde, yine laboratuvar analizlerinin değişmesine bağlı olarak çeşitli düzeltmelere gidilmiştir. Bu değerler toplu olarak Tablo V'de görülmektedir (45).

Tablo V: 100 gram oral glikoz tolerans testi eşik değerleri

Zaman	Tam kan glukoz düzeyi* Somogyi-Nelson Yöntemi	Venöz ** Plazma /Serum Somogyi –Nelson Yöntemi	Venöz *** Plazma/Serum Glikoz oksidaz/heksokinaz
Açlık	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1.saat	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2.saat	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3.saat	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl

* Orjinal O'Sullivan değerleri.

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

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

GDM tanısı için, bu eşik değerlerden en az ikisinin karşılanması veya aşılması gerekmektedir. Bir anormal değeri olan hastalarda, makrozomik

infant ve diğer morbiditelere ait risklerin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda, GDM gelişme riskinin arttığı belirtilerek testin ilerleyen dönemde tekrarlanması gerektiği de savunulmuştur (46,47).

III. Uluslararası GDM toplantısında (1991); tüm gebelerin 50 gram glikoz yükleme testi ile 24-28.gebelik haftaları arası, açlık-tokluk durumlarına bakılmaksızın taramaları ve 1.saat venöz plazma glikoz değerinin 140 mg/dl olması halinde 100 gram OGTT yapılması önerilmiştir (48,23).

50 gram glukoz yükleme testi:

Hastaya oral olarak ve son yemekten bağımsız bir şekilde, günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz verilir ve bir saat sonra kan örnekleme yapılır. Sonuç esas alınan eşik değerin üstünde saptanırsa, tanısal test olan 3 saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi uygulanır.

Tok halde yapılan 50 gram tarama test sonuçlarının değişiklik gösterip göstermediğini incelemek üzere çalışmalar yapılmıştır. Diabetik olmayan normal kişilerde sonuçlar açlık ya da tokluk durumundan etkilenmemiştir. Ancak gestasyonel diabet olgularında açlık durumunda test uygulandığında tokluk durumuna kıyasla daha yüksek glikoz değerleri elde edilmiştir. Yani açlık durumunda bir saatlik 50 gram glikoz yükleme testi uygulandığında spesifite düşürülmeden sensitivite artırılmaktadır. Böylece açlık durumunda yapılan tarama testinin eşik değeri biraz daha yüksek tutulabilir.

Rastgele alınan kan şekeri ölçümlerinin veya açlık kan şekeri ölçümlerinin kullanımı, GDM taraması için önerilmiş olsa da, bu yaklaşımların

etkinliğine dair bilgiler yetersizdir. Rastgele kan şekeri ölçümü, yeterli duyarlılığa sahip bir tarama yöntemi değildir.

Carpenter ve Coustan'ın yaptığı bir çalışmada 50 gram glikoz yükleme testinde 1.saat plazma glikoz değerinin 185 mg/dl üzerinde olmasının GDM açısından yeterli olduğu ve ek olarak 100 gram glikoz tolerans testine gerek olmadığı bildirilmektedir (40).

100 gram oral glikoz tolerans testi:

Bu testin uygulanması için bazı standart koşullar gerekir. Bunlar:

1. Testten önce 3 gün, günde en az 150 gram karbonhidrat içeren bir diet uygulanmalıdır. (200 gr/gün ideal).
2. Test sabah uygulanmalı, önceki gecedan 8-14 saat, ortalama 10 saat aç kalmalıdır.
3. Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 100 gram glikoz oral olarak verilmeli, 1, 2 ve 3 saat sonra tekrar kan glikoz düzeylerine bakılmalıdır. Bu işlem sırasında gebe sigara içmemeli ve oturarak beklemelidir.

GDM tanısı; en az iki değerin kullanılan eşik değerlerinin üzerinde çıkması halinde konur.

Oral glukoz tolerans testinde sadece bir değerin yüksek saptanması durumunda yaklaşım biçimi tartışma konusudur. Üç saatlik 100 gr OGTT'de bir değerin yüksek olmasının GDM gelişimi açısından önemli bir risk getirdiği

belirtilerek bu durumda doğrudan tedaviye geçilebileceğini söyleyenler vardır; ancak en azından testin ilerleyen gebelik haftalarında mutlaka tekrar edilmesi gerekmektedir.

Risk grubunda olup da OGTT sonucunun normal saptandığı gebelere (özellikle makrozomik fetusu olan veya polihidramnios gelişenlere) ve 50 gramlık tarama testi 140 mg/dl'nin üzerinde olup da 100 gr OGTT sonucu normal çıkan hastalara, 32.gebelik haftasında tekrar OGTT yapılmalıdır. Bu şekildeki yaklaşım O'Sullivan tarafından önerilen 1985 yılında II. Uluslararası GDM (second international workshop conference on gestational diabetes mellitus) toplantısında kabul edilen kriterlerdir.

Tarama testi olan bir saatlik 50 gram glukoz yükleme sonucu yüksek çıkan fakat 100 gram OGTT değerleri NDDG kriterlerine göre normal sınırlarda olan hastalarda, tarama testi sonucu normal olanlara göre daha yüksek insülin düzeylerine ve insülin/glikoz oranlarına, yani insülin direncine rastlandığı gösterilmiştir. Ayrıca tarama testi anormal olup, 100 gram OGTT'si normal olan gebelerin bebeklerinde daha sık olarak makrozomi ve neonatal bozukluklara rastlanmıştır (49,50,51).

GDM tanısı konan hastaların glukoz tolerans testindeki anormal değerlerin sayısı ve bu değerlerin yükseklik derecesi de karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluk ile doğru orantılıdır. Elde edilen değerler yükseldikçe hastalarda glisemik kontrol güçleşmekte ve daha çok makrozomik bebekle karşılaşmaktadır (52,53).

75 gram oral glukoz tolerans testi:

Test, 3 günlük kısıtlanmamış ve en az 150 gr karbonhidrat içeren bir diet sonrasındaki sabah yapılır. Test 8-14 saatlik bir gece açlığı sonrası yapılmalıdır. Açlık plazma glikoz düzeyinin tayini için kan örneği alınmasından sonra hasta 250-300 ml su içinde 75 gram glukozu 5 dakikalık süre içinde içmelidir. 1.saat ve 2.saatte hastadan alınan venöz kanda plazma glikoz düzeylerine bakılır.

100 gramlık testteki eşik değerlerin aksine 75 gram OGTT'nin 1. ve 2. saat eşik değerleri için iyi bir standardizasyon sağlanamamıştır. 1997'de 4. Uluslararası Gestasyonel Diabet toplantısında 75 gram OGTT için eşik değerler olarak Modifiye WHO kriterleri olan açlık plazma glikoz düzeyi 95 mg/dl, 1.saat plazma glikoz düzeyi 180 mg/dl, 2.saat plazma glikoz düzeyi 155 mg/dl kabul edilmiştir. Ancak yine aynı toplantıda 75 gram OGTT için belirli bir cut-off değerinin henüz konulamadığı belirtilmiştir (54).

HbA1c (glikozile hemoglobin):

Normalde kandaki hemoglobinin bir kısmına glikoz irreversibl olarak bağlanır. Bu oran %7-8'i geçmez. Ancak hiperglisemik durumlarda daha fazla glikoz hemoglobine bağlı kalır. Hemoglobinin yarı ömrü 6-8 haftadır, bu nedenle ölçülen glikolize hemoglobin düzeyleri 4-8 hafta öncesine ait glisemik durumu retrospektif olarak değerlendirmemize imkan sağlar. Bu molekülün ölçümü ile GDM tanısı da konulabilir, ancak yeterince sensitif değildir ve GDM tanısında kullanılması yanıltıcı olabilir. Bu nedenle daha çok

diabetik olduğu bilinen gebelerde glisemi regölasyonunun kontrolü amacıyla periyodik aralıklarla ölçölmektedir (55,56).

Fruktozamin:

Glikozlanmış serum proteinlerinin basit bir indikatörüdür. 2-4 hafta önceki glisemi düzeyleri hakkında bilgi verir. Normalde %2.6'nın altındadır. Ancak GDM tanısı için kullanılması önerilmemektedir.

Amniyotik sıvıda glikoz ölçümü ile daha önceki 7 günün maternal glisemik düzeyleri hakkında bilgi edilebilir. Normalde gebelik ilerledikçe amniyotik sıvıda glukoz miktarı azalır ve son ayda 20 ng/dl'nin altına düşer. Amniyotik sıvıda glikoz ölçümü, GDM tanısı için iyi bir yöntem değildir. Amniyotik sıvı glikoz düzeyi yüksek olan gebelerde yenidoğanın deprese ve düşük apgar skorlu olduğu, az olan gebelerde (5 mg/dl altında) intrauterin enfeksiyonu gösterdiği bildirilmektedir (57,58).

Gebelikte Diabetes Mellitus Komplikasyonları:

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması, son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Komplike olmayan GDM'de perinatal mortalitede artış olmasa da fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi, sarılık riski artmıştır. GDM'de hipertansiyon sıklığı, prezentasyon anomalisi artar ve bu problemlere bağılı olarak sezaryenle doğum oranı 10 kat artmıştır.

I. Akut Metabolik Komplikasyonlar:

a. Hipoglisemi: Özellikle ilk trimestirde görülen oldukça ciddi bir komplikasyondur. Acil müdahale edilmezse kalıcı nörolojik sekeller dahi oluşturabilir. İnsülin ile tedavi edilen diabetiklerde daha sık olarak karşımıza çıkar. Hipoglisemi ile konjenital malformasyonlar arasında ilişki gösterilememiştir.

b. Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin rezistansı nedeniyle hiperglisemi gelişir. Ketoasidoz veya hiperosmolar non-ketotik komaya yol açabilir. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glukozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, insülin dozu normoglisemiye sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. İnsüline en fazla gereksinim 20-30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin ihtiyacında hızlı bir azalma olur ve postpartum birinci günde kullanılan doz, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısıdır (59).

II: Kronik Komplikasyonlar:

a. Diabetik retinopati: Diabetin en önemli komplikasyonlarındanıdır. Diabetin süresi ve şiddeti retinopati derecesini belirleyen önemli faktörlerdir. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren artan prolaktinin retinopatiye olumsuz etki gösterdiğini düşünenler vardır. Hiperglisemi, proteinüri ve nefropati retinopatıyı ağırlaştırır. Diabetik retinopatide prekonsepsiyonel glisemik kontrolün önemi büyüktür. Konsepsiyondan 6-12 ay önceden iyi glisemik kontrol diabetik gebede retinopati progresyonunu önleyebilir. Göz muayenesi gebeliğe başlarken, minimal hastalığı olanlarda her trimester, ileri evre retinopatısı olanlarda her ay ve postpartum 3. ve 6. aylarda yapılmalıdır.

Birçok araştırmada ortak kanı, gebeliğin, retinopatinin spontan seyrini gebelik sırasında kötüleştirdiği ve doğumu takiben ise retinopatinin bir miktar düzeldiği şeklindedir. Konsepsiyon sırasında retinopatisi olmayan, gebeliğinde retinopati gelişen hastalarda retinopatinin komplet remisyonu izlenmiştir. Tüm bu bulgular, gebelik sırasında ve doğumu takip eden 8-12 ay içinde fotokoagulasyon tedavisinin kısıtlanması gerektiği yönündedir (60,61,62).

Background retinopati, preproliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olmak üzere üç aşaması vardır.

- Background retinopati: İyi takip ve tedavi ile doğuma kadar sorunsuz gider.
- Proliferatif retinopati: Gebelik süresince retinopatide ilerleme olur. Neovaskülarizasyon başlamışsa, çok ciddi sorunlar gelişir, gebeliğe son vermek gerekir. 1.trimesterde yüksek kan şekeri düzeyleri ileride retinopatinin ağırlaşmasına neden olur.
- Tedavide laser fotokoagülasyonu körlüğe gidişi %50 oranında azaltır. Vitreus hemorajisi olan vakalarda ıkınma retina dekolmanı riskinin artmasına neden olur, sezaryen ise hipotansiyon nedeniyle zararlıdır. Bu hastalarda II.fazı kısaltmak için doğum sırasında vakum ekstraksiyonu ve forseps aplikasyonu önerilir.

b. Nefropati: Diabetli gebede nefropati gelişimi birbirini takip eden birkaç fazda olur. Gebelikte diabetik nefropati gelişmiş olması gebeliği olumsuz etkiler. Diabetik nefropati, preterm doğum, fetal ölüm, konjenital

malformasyonlar ve fetal gelişme geriliği ile ilişkilidir. Plasenta bu hastalarda belirgin küçüktür. HbA1c değeri %10 'u aştığında diabetik nefropati riski artmaktadır. Diabetik nefropati mikroalbüminüri olarak bilinen üriner albümin ekskresyonunun artması ile (iki veya üç örnekte 30-300 mg/24 saat) başlar (63,64). Normalde 24 saatte albümin atılımı 10 mg kadardır. Mikroskopik proteinürinin bulunması diabetik nefropatinin engellenemeyeceğinin ve klinik nefropatinin gelişeceğinin göstergesidir. Kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, artmış LDL kolesterol düzeyi ve sigara içmek mikroalbüminüri görülme sıklığını artırır. Klinik diabetik nefropati persistan proteinüri, hipertansiyon, glomerüler filtrasyon hızında azalma (yaklaşık 12 ml/dakika/yıl) ve sonunda son dönem böbrek yetmezliği ve üremi ile karakterizedir (65).

Gebelik sırasında diabetik nefropati ile ilgili gelişmeler, nefropatinin evresinebağılıdır; kan basıncı, glisemik kontrol ve protein alımı bu gelişmeleri etkiler. Diabetik nefropatili hastaların sadece üçte birinde normal gebelikle ilgili GFR artışına rastlanılabilir. Bu hastaların üçte birinde GFR sabit kalır, üçte birinde ise düşer (66). Diabetik nefropatili hastaların gebelikleri sırasında proteinüri tipik olarak artar. Preeklampsi diabetik nefropatili kadınlarda en sık görülen komplikasyondur (67). 24 saatte 500 mg'ın üzerinde proteinüri veya 300 mg'ın üzerinde albüminüri nefropatinin başladığını gösterir. Patolojik süreç diffüz glomerülosklerozdur. Diabetik nefropatide gebelik, kan glikozu ve kan basıncı sıkı kontrol altına alındığında serum kreatinin artışını genellikle etkilemez. İyi glisemik kontrol, proteinli gıda alımının düzenlenmesi, tuz kısıtlaması ve hipertansiyonla mücadele tedavide başarı şansını artırır (68).

c. Nöropati: Vazonervorumlardaki mikrovasküler hastalık nöropatinin muhtemel nedenidir. Diabetik nöropati diabetes mellitusun en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diabete bağlı periferik nöropati genellikle alt ekstremité duyu sinirlerini etkiler. Otonom visseral nöropati mide, bağırsaklar ve mesaneyi etkileyebilir , gastroparezise yol açarlar (69).

III.Gestasyonel Diabette Obstetrik ve Perinatal Komplikasyonlar:

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması, son trimestirde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Komplike olmayan GDM'de perinatal mortalitede artış olmasa da fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polistemi, sarılık riski artmıştır. GDM'de hipertansiyon sıklığı, prezentasyon anomalisi artar ve bu problemlere bağılı olarak sezaryenle doğum oranı 10 kat fazlalaşmıştır.

a. Spontan abortus oranında artış: spontan abort yapma sıklığı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında diabetik gebelerde değişmez. Ancak artan konjenital anomalilere bağılı spontan abortus riskinde artış beklenebilir. İlk trimester HbA1c değerleri yüksek olan hastalar missed abortus ve blighted ovum açısından takip edilmelidirler (70,71).

b. Polihidramnios: Diabetin kötü kontrolü, artmış amnion sıvısıyla ilişkilidir. Diabetik gebelerde hidramnios sıklığı %6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidramniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve

amniotik sıvıda glikoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

c. Enfeksiyonlar: Diabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar candida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Gebelikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Normalde gebelerde günde 300 mg'a kadar glukozüri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelerde idrar yollarındaki kasların gevşemesi, idrar retansiyonu ve bakterilerin çoğalması için glukozun substrat olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit görülme sıklığı %4 olduğundan asemptomatik bakteriürinin tedavisi önemlidir.

d. Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış: Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. Gebe kadının anormal endotelinin; yükselmiş anjiyotensin 2 ve vazopressin düzeylerini antagonize edecek kadar prostasiklin yapamadığı düşünülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diabetik gebelerde karşımıza çıkar. Normotensiflere göre perinatal mortalite 20 kat artmıştır.

e. Preterm Eylem: Yetersiz akciğer maturasyonu ve ciddi neonatal komplikasyonların gelişebilme ihtimalinin fazla olması nedeniyle, akciğer maturasyonundan emin oluncaya kadar doğum durdurulmaya çalışılmalıdır. Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsülinemi, asidoz), bu ilaçların diabetik

gebelerde kullanımını sınırlandırmıştır. Bu hastalar için kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır.

Erken doğumu gerçekleştirmek üzere olan hastalarda glikokortikoid uygulaması sırasında şunlar akılda tutulmalıdır (72,73):

- Yüksek doz deksametazon veya betametazona bağlı hiperglisemi 48 veya 72 saat kadar sürebilir ve fetal oksijenizasyonu bozabilir. İnsülin ihtiyacı artar.
- Steroid uygulamasının fetus üzerindeki olumlu etkileri 24 saatten az veya 7 günden uzun sürelerde gözlenmemektedir.
- Bebekleri akciğer maturasyonuna ulaşmış anneyi ve fetusu gereksiz metabolik sıkıntıya sokabilir (74).

IV. Diabetik Anne Bebeğinin Sorunları:

Gebelerin yaklaşık %0,2 ile %0,3'ü daha önceden diabet tanısı almışken, GDM'nin görülme sıklığı %1-4'tür. Gebeliği diabet ile komplike olmuş hastalara optimal bakım verildiğinden, son 20 yılda insülin bağımlı diabet ile komplike gebeliklerde perinatal mortalite oranları normal populasyon ile kıyaslandığında minimal artmıştır. Açıklanamayan ani intrauterin fetal ölümlere bağlı perinatal kayıplar, fatal konjenital malformasyonlara bağlı perinatal kayıplar ile yer değiştirmiştir (48). Gestasyonel diabeti diyetle kontrol edilen (klas A1), açlık ve postprandial kan şekeri düzeyleri normal değerlerde hastalarda intrauterin ölüm riski

düşüktür. Fetal ölüm oranları non-diabetik popülasyonla aynıdır (48). Buna rağmen gebelik diabetinde hala pek çok sorun devam etmektedir.

a. Konjenital Malformasyonlar: Nondiabetik popülasyonda konjenital anomali riski %2-3'tür. Bu oran diabetik gebelerde %7-9'a çıkarken kötü kontrollü veya ilerlemiş diabette daha da artar. Diabetik gebelerdeki malformasyonların konsepsiyondan sonraki 3-6 hafta içinde oluştuğu tahmin edilmektedir (75). Diabetik anne infantlarında görülebilen konjenital anomaliler şunlardır:

-Kardiyovasküler sistem:

Büyük arterlerin transpozisyonu

VSD

ASD

Situs inversus

-Santral Sinir Sistemi:

Anensefali

Meningomyelosel

Mikrosefali

-İskelet Sistemi:

Kaudal regresyon sendromu

Spina bifida

-Genitoüriner Sistem:

Potter Sendromu

Polikistik böbrek

Çift üreter

-Gastrointestinal sSistem:

Trakeoözefageal fistül

Barsak atrezisi

İmperfore anüs

Gebeliğin erken dönemlerinde oluşan bu malformasyonlar özgül ve bir kromozom bozukluğuna bağlı değildir. Birçok klinik araştırma perikonsepsiyonel dönemdeki maternal glukoz kontrolüyle malformasyon oluşumu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Greene ve ark.ları 1. trimester HbA1c seviyesi ile major malformasyon arasındaki ilişkiyi araştırmış; HbA1c <9.3 ise malformasyon oranını %3, HbA1c >14.4 ise malformasyon oranını %40 olarak bildirmişlerdir (76). Buradan çıkan sonuç glikolize hemoglobin seviyesi ne kadar yüksekse, fetusun ciddi olarak etkilenme riski de o kadar fazladır. Ayrıca HbA1c seviyesi yükseldikçe, uterusa giden kandaki oksijen miktarında azalmaya bağlı olarak abortus ihtimali artmaktadır. Hipergliseminin embriyotoksik olan serbest oksijen radikallerini ortaya çıkardığı ve E vitamini gibi antioksidanların bu olayı önleyeceği öne sürülmektedir. Bu konjenital anomalilerden kaudal regresyon sendromu ve situs inversus, diabetik gebelerde genel popülasyondan daha sık görülmektedir. Kaudal regresyon sendromu diabetik anne infantlarında 250-300 kez daha sık görülmektedir (77,78). Buna rağmen bu vakaların %85'i diabetle komplike olmayan gebeliklerde görülmektedir. Son yıllarda etkin tedavi yöntemleri ile konjenital malformasyon riski 4 misli azalmıştır.

b. Makrozomi ve LGA(Large for Gestational Age): LGA, doğum kilosunun gestasyonel yaşa göre 90'nci persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır (79,80,81,82). Makrozomi ise gestasyonel yaştan bağımsız 4000 gramın üzerindeki fetusu tanımlayan bir terminolojidir (83). Bebeğin iriliği hem hücre sayısındaki artıştan, hem de hücre boyutu olarak büyümesinden kaynaklanır. Diabetik anne infantlarında makrozomi istatistiksel olarak yükselmiş maternal glikohemoglobin konsantrasyonları ile birlikte (84). Diabetik anne infantlarındaki disproporsiyone makrozomi hiperbilürubinemi, hipoglisemi ve asidoz gibi neonatal komplikasyonların insidansında artış ile birlikte (85).

Genel popülasyonda termde 4000 gr üzerinde doğum ağırlığı olan infantların insidansı %8 iken, diabetik kadınlarda bu insidans %26'dır (86). Makrozomik fetusların USG takibinde en çok başvuru parametre fetal abdomen çevresidir. 30-33. gebelik haftalarında, AC ölçüsünün, gebelik haftasına göre 90'nci persantilin üzerinde olması veya fetal abdomenin haftada 1.2 cm üzerinde büyümesi %84 sensitivite, %85 spesifisite ile makrozomiyi göstermektedir (87).

Multiparite, daha önce iri bebek doğurma hikayesi, gebelikte aşırı kilo alımı, postmatürite makrozomi riski ile ilişkili diğer faktörlerdir (88) .

İnsanlar ve hayvanlarda pek çok çalışma, fetusta insülinin major anabolik hormon olduğunu saptamıştır. Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi, beyin ve böbrek dışında birçok fetal organda hücre sayı ve boyutlarında artışa ve yağ sentez ve depolanmasında artışa neden olur.

Hiperinsülinemiye bağılı makrozomide farklı organların seçici olarak etkilendiğı görölür. DAB'lerinin kas, karaciğer ve deri altı dokuları büyürken, beyin büyümesi aşırı değildir. Yapısal olarak iri bebeklerde baş ve karın çevresi göreceli olarak büyüktür ama aralarındaki oran bozulmamıştır. DAB'lerinde organların birbirinden farklı büyüklükte olması doğum sırasında önemli bir sorun yaratır. Doğum eylemi başladığında normal boyutlardaki kafa doğum kanalına girip ilerledikten sonra kafaya oranla iri olan omuzlar pelvis giriminde sıkışır. Maternal diabet, non-diabetik annelerin aynı ağırlıktaki fetusları ile kıyaslandığında omuz distosisi riskini 3-4 kat artırır. Brakial pleksus hasarı infantların %5-10'unda kolda kalıcı fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Omuz distosisine sekonder zor vajinal doğum sefal hematoma, subdural hemoraji, fasial paralizi, brakial pleksus hasarı ve klavikula kırığı için predispozisyon yaratır (89). Omuz distosisi riski olan fetusların sezaryen ile doğurtulması nedeniyle günümüzde bu risk %50 oranında azalmıştır. Diabetik kadınlarda sezaryen oranını artıran en önemli neden fetal makrozomidir (89).

Coustan ve Imarah, insülin tedavisi alan gestasyonel diabetik kadınlarla yalnızca diet tedavisi alan veya tedavi almayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında birinci grupta hem makrozomi hem de operatif doğum insidansının azaldığını göstermişlerdir (90).

c.SGA (Small for Gestational Age): İntrauterin gelişme geriliğinin diabetik olmayan gebeliklerde %3-7, diabetik gebeliklerde ise %20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hücre bölünmesinin bozulması ve sayısının azalması

simetrik büyüme geriliğine neden olur (91) . Damar hastalığı olan gebe diabetiklerde büyüme geriliği umbilikal kan akımının azalmasına bağlıdır. Yine preeklampatik diabetik gebe kadınlarda uterin kan akımının azalması fetal gelişimi kısıtlayan bir durum oluşturur.

d. Fetal asfiksi: Diabetik annelerin çocuklarında intrauterin kronik hipoksi olduğu görüşü vardır (92,93) . Fetal hiperinsülinemi hipoksi yaratarak eritropoetin sentezini artırmakta, polistemiye neden olmaktadır (94) . Bu fetuslar kronik hipoksi ve diabetin diğer komplikasyonları nedeniyle doğumda asfiksi riski altındadır. Bu durumlar gebeliğin son trimesteri boyunca glisemik kontrolü kötü olan gebelerde iyi olan gebelere göre daha sık ortaya çıkar.

e. Doğum Travması: Diabetik makrozomilerde, fetusun başı gövdesine nazaran daha küçük olduğundan, omuz distozisi ile her gebelikte karşılaşılabılır. Omuz distozisi görülme sıklığı, 4000-4499 gr arası bebekler için %23, 4500 gr üstündekiler için %54'tür (95). Makrozomi nedeniyle en çok omuz takılması, sonra klavikula kırığı, Erb paralizisi (C 5-7 seviyesinde), Klumpke paralizisi (C 7-8 seviyesinde), sefal hematoma ortaya çıkmaktadır.

POSTNATAL SORUNLAR:

a. Respiratuar Distress Sendromu (RDS): Diabetik anne bebeklerinde 5-6 kat daha fazla görülür (96). Akciğer maturasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan etkisini antagonize eder. Bunu glikokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Amnion sıvısında akciğer maturasyonunu gösteren L/S (Lesitin/Sfingomyelin) indeksi diabetik gebelerde %20 yalancı pozitiflik verebileceğinden, amnion sıvısında fosfatidil gliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç verir (97) . Dikkatli metabolik kontrol sağlanan diabetik gebelerde fetal akciğer matüritesinin normal bir hızda geliştiği ve RDS insidansının artmadığı gösterilmiştir.

b. Hipoglisemi: Doğum sonrası ilk 72 saatte kan glikozunun prematürelerde 20 mg/dl, term bebeklerde 30 mg/dl'nin, 72 saatten sonra da 40 mg/dl 'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Term yenidoğanlarda hipoglisemi insidansı %0.5-4 arasındadır, SGA preterm infantlarda bu oran %67'ye kadar çıkabilir (98). Diabetik anne infantlarında hipoglisemi insidansı %25-40 arasındadır. LGA term infantlar ve preterm infantlar hipoglisemi için en fazla risk altında olan gruplardır (99).

Doğumu takiben plazma glikoz konsantrasyonunun hızla düşmesi diabeti kötü kontrol edilen annelerin infantlarında karakteristiktir. Hipogliseminin derecesi gebelik sırasında ve özellikle eylem ve doğum sırasında maternal glisemik kontrol ile ilgilidir. Doğumdan sonra göbek

kordonunun klemplenmesiyle beraber anneden çocuğa glikoz transferi birden durur. Çocukta hiperinsülinemi nedeniyle kan şekeri değerleri ilk iki saatte düşer ve daha sonra yükselmeye başlayıp stabilize olur.

Birçok diabetik anne infantı çok düşük plazma glikoz düzeylerine rağmen asemptomatiktir. Hipoglisemi belirti ve bulguları non-spesifiktir ve takipne, apne, tremorlar, terleme, irritabilite ve nöbetleri içerir. Hipoglisemi hemen tespit ve tedavi edilmelidir. Uzamış hipoglisemi çocukluk ve erişkin hayatta santral sinir sistemi anomalileriyle ilişkilidir.

c. Hipokalsemi ve Hipomagnezemi: Serum Ca değerinin 7 mg/dl altında olması hipokalsemi olarak kabul edilir. Hipokalsemi DAB'lerinin yaklaşık yarısında ve erken dönemde görülür (100,101). Diabetik anne infantlarının %33'ünde hipomagnezemi (1.5 mg/dl'den az) gelişmektedir. Hipokalsemi ve hipomagnezeminin sıklığı ve ciddiyeti diabetin ciddiyeti ile ilgilidir. Diabetik anne infantlarında postnatal parathormon yanıtı azalmıştır. Hipokalsemi ve hipomagnezemide klinik belirti ve bulgular hipoglisemide olduğu gibidir. Hipokalsemisi olan bebeklerin %10'luk kalsiyum glukonatla tedavi edilmesi gerekir.

d. Hematolojik problemler:

- Polisitemi: Diabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetmezliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoetin artmıştır (102,103,104). Artan eritropoetin %20-40 olguda polisitemi ve hiperviskoziteye neden olmaktadır. Hematokritin %60'ın üzerinde

olması polisitemi olarak değerlendirilir. İnfantların hematokrit değerleri maternal glisemik kontrol ile korele görülmektedir (105).

- Hiperbilirübinemi: DAB'lerinde indirekt hiperbilirübinemiye %20-30 oranlarında rastlanır. Bunun nedeni de büyük ihtimalle in utero yüksek olan hematokrit değerinden kaynaklanmaktadır. Bu grup yenidoğanlarda, eritrositlerin hızlı yıkımı sarılık riskini artırır (106) . Bu sarılık genelde hafif olup hidrasyon ve ultraviyole ile tedavi yeterlidir.

e. Hipertrofik Kardiomyopati: Makrozomik diabetik anne bebeklerine özgü bir durumdur. Fetal hiperinsülinizmin miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı, böylece septal hipertrofiye neden olduğu ileri sürülmektedir (107,108) . Kötü maternal metabolik kontrol ve maternal sistemik hipertansiyon da myokardiyal ve septal hipertrofi ile ilişkilidir (48). Septumda hipertrofi, buna bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve sol ventrikül çıkımında tıkanıklık görülebilir. Ventrikül boşlukları genelde küçüktür (108,109) . Bu nedenle pek çok diabetik anne bebeğinde konjenital kalp yetmezliği olmamasına karşın kalp yetmezliği görülür, kendiliğinden 8-12 hafta içinde düzelir (91) .

f. Perinatal Mortalite: Diabetik kontrolün sağlanması ile 1970'lerin başında intrauterin eksitus insidansı %12 iken, günümüzde gelişen tedavi protokolleri ile bu oran %0,4'lere çekilmiştir. Ek olarak vaskülopatisi olan diabetik annedeki plasental yetmezlik de ölüm nedeni olabilir. Diabetik annelerin bebeklerinde perinatal mortalite genel obstetrik popülasyonun 2

katı kadardır. Annenin glisemik kontrolünün kötü olması progresif fetal hipoksemi, asidoz ve fetal ölüme yol açmaktadır.

GDM'de Tedavi Prensipleri

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glikoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutmaktır. Gebelik sırasında kan glikozunun iyi kontrolü diabetle ilgili olarak artmış fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından gereklidir. Perikonsepsiyonel dönemde sıkı glisemik kontrolün spontan abortus ve konjenital malformasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, gebeliğin ikinci yarısında iyi diabetik kontrolün hipoglisemi ve respiratuar distres sendromu gibi infant morbiditesinin major formlarını azalttığı gösterilmiştir (48). Sadece AKŞ değerlerinin değil postprandiya l glikoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Postprandiya l hipergliseminin preprandiya l hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren üç çalışmanın sonuçlarına bakıldığında postprandiya l 1. saat glikoz değerlerinin 120-140 mg/dl aralığında tutulması durumunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir (110,111,112) .

Glikozile hemoglobin uzun vadeli glisemik kontrolün objektif değerlendirilmesini sağlar. HbA1c değeri geçmiş iki aya ait ortalama glikoz konsantrasyonunu yansıtır. Hem klinik hem de labaratuar çalışmalar, birinci trimesterde artmış HbA1c ile artmış konjenital malformasyon ve spontan abortus arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (113,114,115,116). Başlangıç konsantrasyonu %12'nin üzerinde veya ortalama birinci trimester preprandiya l

glikoz konsantrasyonu 120 gr/dl üzerinde olan kadınlarda abortus ve malformasyon riski artmıştır.

Glisemi kontrolü için hasta hospitalize edilebilir, ancak evde kan glikoz düzeylerinin self-monitörizasyonu, diabetin anlaşılmasını ve hastanın motive olmasını sağlarken, hospitalizasyon ihtiyacını azaltır ve hiperglisemiyi düzeltir, hipoglisemiyi önleyerek sıkı glikoz kontrolüne yardımcı olur.

1998'de Fourth International Workshop Conference'de hedef açlık plazma glikoz seviyesinin 95 mg/dl olması, postprandiyal 1. saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında tutulması önerilmiştir (117) .

32.gebelik haftasından sonra açlık veya postprandial glikoz düzeyleri ile makrozomi arasında ilişki yoktur (118). Birçok araştırmacı hem gestasyonel diabetik hem de non-diabetik kadınların SGA infantları ile düşük maternal glikoz düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (119). Amaç, hipoglisemi oluşturmadan normale yakın glikoz düzeylerini sağlamak olmalıdır (48).

Günümüzde gebelik sırasında diabet, diyet ve insülin ile tedavi edilmektedir. Son dönemde yeni kuşak bir sülfonilüre olan glibüridin tedavide kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Gebelikte Tip I ve tip II diabet insidansı %0.3 (109), GDM insidansı ise %3-5'dir (120,121). GDM gebelikte en sık karşılaşılan medikal komplikasyondur. Günümüzde GDM'de tedavi, diyet ve açlık ve postprandial glikoz düzeylerinin dikkatli monitörizasyonunu

içermektedir (122). Öglisemi sadece diyet ile sağlanamazsa insülin tedavisi gerekmektedir (123).

Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

Diyet ve Egzersiz Tedavisi:

Diabet tedavisinde diyet ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glukozunu kontrol altında tutarken, açlık ketozuna sebep olmadan anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlamaktır.

Diyet %50-55 kompleks karbonhidrat, %20-30 doymamış yağ asitleri (%10 doymuş yağ asitleri), %20-30 protein ve yüksek oranda fibril içerecek şekilde planlanır. Basit şekerler, kolesterol ve doymuş yağlardan kaçınılmalıdır (124) . Kalori ihtiyacı maternal yaşa, aktiviteye, kiloya ve gebelik yaşına göre değişir. En iyi yöntem vücut kütle indeksine göre kalori ihtiyacının hesaplanmasıdır. Buna göre kalori alımı normal kilodaki bir diabetik gebede 30 kcal/kg, aşırı kilolu bir gebede 24 kcal/kg, morbid obez bir gebede 12 kcal/kg olarak hesaplanmalıdır. Total kalorinin %24'ü kahvaltıda, %30'u öğlen yemeğinde, %33'ü akşam yemeğinde ve %13'ü de öğünler arasında verilmek üzere planlanır (125) . Diyet ile maternal glukoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşüş beklenir. Diyet tedavisi esas olarak insüline karşı periferik cevabı güçlendirmek içindir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmaktadır ve GDM olgularının yaklaşık %60-80'inin obez olduğu bilinmektedir. Diyet tedavisinin insülin hassasiyetini artırıcı etkisinin görülebilmesi için ortalama iki haftaya ihtiyaç vardır.

Hastaların 3 ana öğün, 3 ara öğün şeklinde diyetleri ayarlanır.

Egzersiz tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Genellikle yürüyüş şeklinde ağır olmayan ve tüm vücudu çalıştıran hafif egzersizler tavsiye edilir. Egzersiz ile maternal glukoz seviyesi düşer, hepatik glukoz yapımı ve klirensi düzenlenir (126) .

İlaç Tedavisi:

Diabetin ilaç ile tedavisinde insülinin keşfi, tedavide çok ciddi aşama kaydedilmesini sağlamıştır. Oral hipoglisemik ajanların kullanımı ise, potansiyel teratojenik etkileri ve plasentayı geçerek uzamış neonatal hipoglisemi gibi glukoz metabolizmasındaki etkilerinden dolayı GDM tedavisinde önerilmemiştir. Erken jenerasyon sülfonilüreler plasentayı geçebilmekte ve fetal pankreası stimüle ederek fetal hiperinsülinemiye yol açabilmektedir. Buna karşın yeni kuşak bir sülfonilüre olan glibüridin, hem invitro hem de invivo olarak fetal sirkülasyona geçmediği belirtilmiştir (127,128) . Glyburide plasentadan metabolize ya da sekrete olmaz. Oral alınır, tamamı hızla gastrointestinal sistemden emilir. 2 saat içinde etkisi başlar ve maksimal plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşır. İlacın yarılanma süresi 10 saattir. Tamamı karaciğerde metabolize olur, metabolitleri eşit oranda idrar ve dışkı ile atılır. İlacın etki mekanizması pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırmaktır. Ayrıca açlık hiperglisemisinin en çok nedenini teşkil eden hepatik glukoz üretimini baskılar. Hipoglisemi, kilo alımı, bulantı-kusma, epigastrik rahatsızlık, mide

yanması, kaşıntı, ürtiker, anemi, lökopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkileri görülebilir.

Yapılan çalışmalarda glibürid tedavisi 11. haftadan önce başlanmamıştır. Langer 404 tane, diyetle kan şekeri regüle olmayan 11-33 hafta arası tekiz GDM'li kadın üzerinde yaptığı randomize çalışmada hastaların yarısına klasik insülin tedavisi, diğer yarısına da glyburide vermiş, bu iki grubu maternal ve fetal sonuçları açısından karşılaştırmıştır (127). Bu çalışmada öncelikle primer amaç maternal kan glukozu kontrolü olmuştur. Tedaviye 2.5 mg ile başlanıp plazma glukoz değerlerine göre ilk hafta 5 mg'a çıkılmış, istenilen kan glukoz hedeflerine ulaşılmadıkça, glyburide dozu her hafta 5'er mg artırılarak tedaviye devam edilmiştir. Günlük maximal (20 mg) glyburide dozunda iki haftalık tedavi boyunca kan glukoz değerleri regüle olmayan hastalarda insüline geçilmiştir. İnsüline geçen hasta oranı %4 olmuştur. Bu çalışmada glibürid ile tedavi sonrası her iki grup arasında maternal glukoz düzeyleri ile preeklampsi, makrozomi, hipokalsemi, polistemi, hiperbilüribinemi gelişim sıklıkları, sezaryenle doğum ve neonatal hipoglisemiye içeren gebelik sonuçları açısından farklılık olmadığı yayınlanmıştır. Hiçbir infantın kordon kanında glibüride rastlanmamıştır. Kordon kanı serumuyla eş zamanlı olarak bakılan anne serumlarında glibürid dozu 50-150 ng/ml ölçülmüştür. Bu da glibüridin plasentadan geçmediğini göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmalar sonucunda elde edilen ön verilere göre glibürid, GDM tedavisinde güvenli, etkili ve insülin tedavisine bir alternatif gibi

gözükmemektedir. Ancak ACOG ve ADA, güvenilirliği ve etkinliği ek birkaç randomize kontrollü çalışma tarafından destekleninceye kadar glibüridin GDM için reçete edilmemesi konusunda ortak fikir bildirmiştir (129,130) .

İnsülin birbirine disülfid bağı ile bağlı iki peptid zincirinden meydana gelmiş bir proteindir. İnsülinler orijinlerine ve etki sürelerine göre klasifiye edilebilirler. İnsan insülinleri hayvan insülinleri ile kıyaslandığında daha az immünojeniktir ve enjeksiyon alanında daha az lipoatrofiye neden olurlar. İnsan insülinleri daha hızlı absorbe olur, daha kısa etki süresine sahiptir.

İnsülin plasentayı geçmez ve fetusu etkilemez. İnsülinin kimlere ne sıklıkta ve hangi dozda verileceği tartışma konusudur. İnsülin tedavisinin etkinliğindeki hedefler, fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonlarının engellenmesidir (124) . GDM'li hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glukoz düzeyinden sonra arttığı henüz tam olarak belirlenememiştir. GDM'li hastalarda insülin tedavi protokolü preprandiyalden çok postprandiyal kan şekeri profiline göre yapılırsa glikoz düzeyleri daha iyi kontrol edilir ve neonatal hipoglisemi, makrozomi ve sezaryen ile doğum riski azalır. İnsülin 3 farklı formülasyonda bulunur: Kısa etkili (regüler ve semilente), orta etkili (lente ve NPH) ve uzun etkili (ultralente). Hızlı etkili insülinler yemek sonrası glukoz yükselmelerini önlemek için kullanılır. Orta etkili insülin olan NPH ise uygulandığı subkutan bölgeden salınarak kan şekerini daha uzun bir süre kontrol edebilir. Uzun etkili insülinler ise karaciğerde glikoz yapımını baskılayarak etki gösterirler (131) .

İnsülin yemeklerden 30 dk-1 saat önce uygulanır. Subkutan insülin absorpsiyonunu etkileyen birçok faktör vardır. En hızlı insülin absorpsiyonu abdomenden özellikle üst abdomenden olmaktadır, bunu sırasıyla kollar ve bacaklar izler. İnsülin lokal yağ depozisyonunu stimüle ederek lipohipertrofiye neden olduğu için tekrarlayan enjeksiyonları aynı bölgeye yapmak uygun değildir. İnsülin dozunu etkileyen faktörler, diabetin tipi, diabetin süresi, rezidüel beta hücre fonksiyonu, maternal vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, gestasyonel yaş, diyet, insülin rezistansının derecesi, insülin antikorlarının varlığı, beta-mimetik veya kortikosteroid kullanımı olarak sayılabilir. İnsülinin başlangıç dozu ideal vücut ağırlığına göre birinci trimesterde 0.7 ünite/kg, ikinci trimesterde 0.8 ünite/kg, üçüncü trimesterde 0.9 ünite/kg'dır. Haftalık plazma glikoz ölçümlerine göre doz artırılabilir (132,133) . İnsülin günde birkaç kez olmak üzere subkutan uygulanır. Günde kaç kez yapılması gerektiği, başlanan tedavi protokolüne göre elde edilen kan şekeri değerleri göz önüne alınarak belirlenir. İnsülin 2'li, 3'lü, 4'lü protokoller şeklinde uygulanabilir.

2'li protokol: Total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Sabah dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülinidir. Total akşamki insülin dozunun yarısı NPH, yarısı da kristalize insülinidir.

3'lü protokol: Total doz ve uygulaması 2'li protokoldeki gibi olup sadece akşamki NPH insülin dozu, gece yatarken verilir.

4'lü protokol: Hesaplanan günlük total kristalize insülin dozu 3 eşit parçaya bölünerek sabah, öğle ve akşam öğünlerinden önce yapılmak üzere ayarlanır. Yine akşam için hesaplanan NPH dozu gece yatarken yapılır.

Doğum travayının latent fazı boyunca iki saatte bir, aktif faz sırasında saatte bir kan glikozu bakılmalıdır. Kan glikozunu fizyolojik sınırlar içinde (70-120 mg/dl) tutmak için devamlı intravenöz düşük doz insülin enjeksiyonu (1-2 ünite/saat) yapılabilir. İntermittant subkutan regüler insülin enjeksiyonu bu tedavinin alternatifidir (134). Doğum sonrasında insülin ihtiyacı gebelik öncesinde kullanılan dozun %60'ı kadardır.

Gebelikte Hipoglisemi ve Diabetik Ketoasidoza Yaklaşım

Gebelik esnasında agresif glukoz kontrolü hipoglisemi riskini artırır. Gebelikte ciddi veya tekrarlayan hipoglisemi atakları maternal ve fetal morbidite ile beraberdir. Hipoglisemi tip I diabette tip II diabeteye göre daha sık karşılaşılan bir durum olup, kan glukoz düzeyinin 60 mg/dl altına inmesi olarak tanımlanır. Bergman ve arkadaşları gestasyonel hipoglisemi insidansını %6-41 arasında rapor etmişlerdir (135) . Erken gebelikte fetoplasental ünite tarafından glukoz alımının artmasına ve glikojenolizin azalmasına sekonder olarak açlık plazma glukoz düzeyleri 5-10 mg kadar düşer (136) . Kimmerle ve arkadaşları ağır hipogliseminin erken gebelikte daha sık ortaya çıktığını, epizodların %84'ünün 20.gebelik haftasından önce oluştuğunu göstermişlerdir (137). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kan glukozunun düşmesi ise glukoz tüketiminde artma, hepatik glukoz üretiminde azalma ile ilgilidir.

Hipoglisemi semptomları şunlardır: halsizlik, terleme, titreme, çarpıntı, anksiyete, diplopi, amnezi, konfüzyon, anormal davranışlar.

Diabetik gebelerde nokturnal hipoglisemi gelişebilir. Bu durum gece terlemeleri, kabuslar, sabah başağrıları ile kendini gösterebilir. Hastada bu semptomlar varsa nokturnal hipoglisemiye ortaya koymak için sabah 02:00, 03:00 'de kan glikoz düzeylerine bakılmalıdır. Ayrıca sabah açlık kan glukozu yükselmesi olmadan ketonüri varlığı nokturnal hipoglisemiye düşündürmelidir (138).

Diabetik gebelerde hipoglisemi nedenleri şöyle sıralanabilir:

- hiperinsülinemi
- gebeliğe sekonder anormal konturregüler cevaplar
- aşırı aktivite
- anoreksi
- enfeksiyonlar
- bozulmuş gıda alımı
- fetal ölüm
- artmış insülin sensitivitesi

Hipoglisemi acil olarak tedavi edilmezse nöron kaybı ve hatta ölümle sonuçlanabilen bir durumdur. Hasta ilk görüldüğünde solunum stabilizasyonu sağlanmalı ve damar yolu açılarak kan örneği alınmalıdır. Hasta komada ise genellikle önerilen başlangıç glukoz dozu, 50 ml %50 dekstrozun i.v. olarak verilmesidir. Bilinci açık ve daha hafif olgularda oral glukoz verilebilir. Tedavinin temel amacı kan glukoz düzeyini 100 mg/dl civarında tutmaktır.

İdame tedavide %5 dekstroz verilir. İnsülin tedavisinin düzenlenmesi gerekebilir.

Antenatal bakımdaki ilerlemeler ve kan glukoz seviyelerinin sıkı metabolik kontrolünü sağlayan programlar ile diabetik ketoasidoz (DKA) daha nadir görülür hale gelmiştir. Ketoasidoz hiperglisemi ve ketozisle birlikte arteriyal pH'nın 7.30'un altında olması, serum bikarbonat düzeyinin 15 mEq/ml altında olması olarak tanımlanabilir. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerindedir. Enfeksiyon, emezis, yetersiz tedavi, hasta uyumunun olmaması predispozan etkenlerdir. Hem anne hem de fetus için yüksek oranda morbidite ve mortalite ile birlikte. DKA asıl olarak pregestasyonel diabete ait bir komplikasyon ise de gestasyonel diabette de ortaya çıkabilmektedir. İnsülin eksikliği primer olarak plazma glukozunun artması ile sonuçlanır, periferik dokulara glukoz alınımı bozulur ve glukoneogenez artar. Bu hiperglisemik durum ekstrasellüler sıvı aralığında osmotik basıncı artırır ve bu, osmotik diürece neden olarak idrarla önemli miktarda potasyum, sodyum ve su kaybı ile sonuçlanır. İntrasellüler glukoz açığından dolayı enerji üretimi için alternatif substratlar kullanılır. Lipoliz artar, yağ asitlerinin hepatik oksidasyonunun artmasının sonucu olarak keton cisimciklerinin formasyonu artar. DKA'da kusma, susama, poliüri, görme bozuklukları, abdominal ağrı gibi semptomlar görülür.

Gebeliğin ikinci yarısının geç dönemlerinde human koryonik somatomammotropin ve östrojen düzeylerinin artması ve plasental insülinaz aktivitesinin artmasına bağlı olarak DKA insidansı artar (48).

DKA uterin kan akımını azaltır, fetal hipoksemi oluşur. Fetal potasyum defisiti fetal kardiyak arreste neden olabilir. Gebeliğin geç dönemlerinde maternal DKA tedavisi sırasında fetal kalp hızının devamlı monitörizasyonu gerekir. DKA'nın uzun dönemdeki etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur (139).

DKA'da Tedavi:

- Sıvı replasmanı-Birinci saatte 1000-2000 ml izotonik salin; sonrasında 300-500 ml/h %0.45 veya %0,9 NaCl
- İnsülin tedavisi-İntravenöz 10-20 ünite regüler insülin; sonrasında 5-10 ünite/h insülin infüzyonu
- Potasyum replasmanı-İnsülin tedavisinden 2-4 saat sonra 40 mEq KCl/1000 ml sıvı

Kan glikoz ve elektrolit düzeyleri monitörize edilir, arter kan gazları bakılır,aldığı-çıkardığı takibi yapılır, devamlı fetal kalp hızı monitörizasyonu yapılır.

Diabetli Gebenin Obstetrik Yönetimi:

Diabetli bir kadının gebeliğinin yönetimi ideal olarak kadın gebe kalmadan önce başlar. Erken gebelikte yapılacak en önemli iş iyi bir glisemi kontrolüdür. Erken dönemde gebelik USG ile hemen değerlendirilmelidir ki, ilerde ortaya çıkabilecek gelişme geriliği veya makrozomi gibi durumların tanısında bu sayede çok faydalı bilgiler edinilebilir. 16-20. gebelik haftasında fetal anomalilerin taranması amacıyla ayrıntılı USG değerlendirilmesi

yapılmalıdır. HbA1c değerleri bozuk gebelerde özellikle kardiyak anomali taraması için 20-22 haftalarda fetal eko yapılması faydalı olabilir. Bu mümkün değilse USG'de 4 kadranın görülmesi kardiyak anomalilerin %90 oranlarında tespitini sağlar. Daha sonraki dönemlerde 4-6 hafta aralarla fetal gelişim ve polihidramnios yönünden USG ile takip edilir.

Son yıllarda fetal iyilik halinin belirlenmesinde doppler, nonstress test (NST) ile beraber kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Doppler tanı koymaktan ziyade risk altında olan fetüslerin belirlenmesinde yardımcı bir yöntemdir. Uterin arter, umbilikal arter, fetal damarlar doppler ile değerlendirilebilir. Böylece hem utero-plasenter hem de feto-plasenter dolaşım hakkında bilgi sahibi olunabilir (140) .

Fetal monitörizasyonun fetüs sağlığının risk altında olup olmadığını saptamada önemi büyüktür. Diabetik gebelerde fetal ölüm sıklığı 3. trimesterde artmaktadır. Bu nedenle fetal monitörizasyon 32. gebelik haftasında başlatılmalıdır. Fetal hareketlerin anne tarafından değerlendirilmesine 28.gebelik haftasında başlanmalıdır. Biofizik profil, NST, kontraksiyon stres test (CST) yöntemlerinin birbirine karşı üstünlüğü belirtilmemiş olduğundan bu testlerden herhangi biri seçilebilir.

GDM ile Komplike Olmuş Gebeliklerde Doğum Şekli ve Zamanlaması:

Antepartum değerlendirmeleri normal, diabet kontrolü iyi olan hastalarda doğum fetus matürasyonunu tamamlayıncaya kadar ertelenebilir.

Pratikte travayın elektif indüksiyonu diabeti iyi kontrollü olan hastalarda genellikle 38-40.gebelik haftalarında planlanır (141). 39.gebelik haftasından önce elektif doğum planlanan hastalara fetal pulmoner matüriteyi ortaya koymak için amniyosentez yapılmalıdır. Diabetes mellitus ile komplike gebelerde lesitin/sfingomiyelin (L/S) oranı 2.0 veya daha yüksek olduğunda RDS insidansı düşük olsa da pulmoner matürasyonu gösteren esas marker asidik fosfolipid, fosfotidilgliseroldür (142).

Kontrollerle karşılaştırıldığında GDM'li hastalarda sezaryen ile doğum oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (143) ve bu farklılık makrozominin neden olduğu oranların üzerindedir. Bu farklılığın en önemli nedeni GDM'de omuz distozisine olan eğilimin daha fazla olduğuyla ilgili görüş birliğidir. Termde Bishop skoru uygunsa indüksiyon uygulanır. Fakat tahmini fetal ağırlığı 4500 gr üzerindeki olgularda travmatik doğumu engellemek için sezaryen tercih edilmelidir.

Travay sırasında kan şekeri 60-100 mg/dl arasında tutulmaya çalışılmalıdır (144) . Saatlik kan şekeri ölçümleri yapılabilir. Her zamanki insülin ve diyet dozları bırakılıp, yeteri kadar sıvı ile birlikte 125 ml'ye bir ünite kristalize insülin ile nötralize edilmiş %5 dekstroz solusyonu verilebilir (145) . Travay süresi uzadıkça glisemi kontrol altında tutmak zorlaşmaktadır. Travay ve sezaryen sırasında normoglisemi sağlamanın, neonatal hipoglisemi önlemek açısından önemi büyüktür. Doğumu takiben insülin gereksiniminde ani bir düşme olur. Bu durum, plasentanın çıkışı ile steroid ve

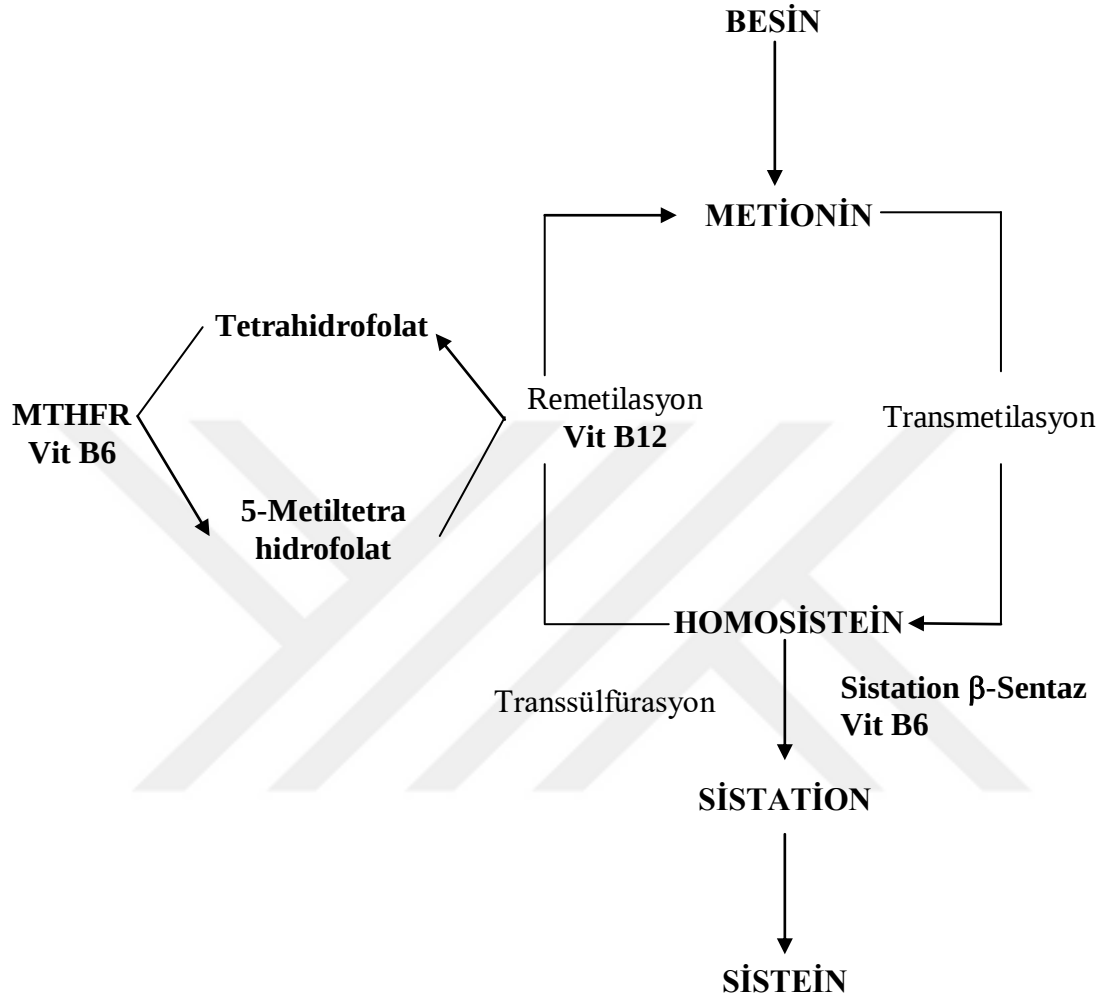
peptid hormonların azalmasına bağlıdır. Postpartum 1-3 gün hiç veya gebelikteki insülin dozunun yarısı veya 2/3'ü verilir ve ihtiyaca göre artırılır.

GDM'da Postpartum Yaklaşım:

Diabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı genel olarak hızla düzelme gösterse de, bu hastalar sonraki yaşamlarında diabet gelişmesi açısından büyük risk taşırlar. Bu hastalara doğumdan 6 hafta sonra 75 gr 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılır. 2. saat 140 mg/dl altındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir. 140-200 mg/dl arası değerler bozulmuş glukoz toleransı olarak isimlendirilmiş ve 200 mg/dl üzerindeki değerler ise aşikar diabet tanısı için tanısal kabul edilmiştir. Diabetli annenin emzirmesinin sakıncası yoktur. Ancak diyeti 2 kcal/kg/gün artırılmalı, gerekirse insülin dozları düşürülmelidir.

Gestasyonel Diabet ve Homosistein:

Homosistein, bir süredir ilgi çekici bulunan, doğal olarak oluşan bir aminoasittir. Artmış homosistein düzeyleri venöz ve arterial vasküler sistemde pek çok patolojik değişim ile ilişkilendirilmiştir. Homosistein şu iki yoldan biri ile metabolize olur: Büyük kısmı, B6 vitamini bağımlı bir enzim olan sistationin beta sentetaz (CBS) ile sistationine katabolize edilirken, bir kısmı da metionin sentetaz ile metionine dönüştürülür. Bu enzimatik reaksiyonda metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) kullanılırken Vit B12 kofaktördür (146).



Şekil 1. Homosistein döngüsünün şematik görünümü

Bu işlemlerden herhangi birinde defekt gelişimi artmış homosistein düzeylerine neden olabilir. Normal insan plazmasında total homosistein konsantrasyonu 16 $\mu\text{mol/L}$ altındadır (147). Genel olarak, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak homosisteinin kendisi vasküler harabiyet için

bir risk faktörüdür, fakat bu madde tütün, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörleri ile birleştiğinde vasküler disfonksiyonu daha da ağırlaştırır (148).

Hiperhomosisteinemi genetik ve çevresel çeşitli faktörlerin sonucunda gelişebilir. Bu duruma yol açabilecek MTHFR gen mutasyonları tanımlanmıştır (146). CBS enzim geni için 33 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Homozigot CBS defekti homosisteinüriye neden olan nadir otozomal resesif bir durumdur. Ancak, heterozigot CBS mutasyonu populasyonun 0,5% ile 1,5%’ inde görülebilen ve artmış homosistein seviyelerine sebep olan bir durumdur (149). Diet de homosistein düzeylerinde önemli yer tutar. Taze sebze ve meyveden zengin diet ve özellikle folik asit içeren vitamin destekleri, düşük homosistein seviyeleri ile ilişkilidir (146).

Meigs ve arkadaşları hiperhomosisteineminin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (150). İnsülin rezistansı normal olarak gebelik sürecinde gelişen ve doğum sonrası kaybolan bir durumdur (151). Gebelik esnasında oluşan metabolik değişiklikler, glukoz toleransı ve kan basıncı regülasyonundaki gizli anormalliklerin açığa çıkmasına neden olur. GDM, bu tür, yatkınlığı olan hastalarda gelişen ve tipik olarak postpartum dönemde gerileyen bir durumdur. GDM uzun dönemde Tip 2 diabetes ve hipertansiyon gelişimi için risk faktörüdür (152). Gebelikte ve erken postpartum dönemde artmış homosistein düzeylerinin de hayatın ileriki evrelerinde diabetes gelişimi ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.

Serum homosistein (sHcy) seviyelerinin gebelikte her üç trimesterde de azaldığı daha önceleri gösterilmiştir. Homosistein konsantrasyonları albümin

konsantrasyonu ile direk ilişkilidir ki albümin seviyeleri gebelikle ve folik asit desteği alan gebelerde azalmaktadır (153). Artmış seviyelerinin erken gebelik kayıpları ve gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (154,155). İnsülin rezistansı durumunun, Tip 2 diabet veya preeklampsi gelişiminin, artmış sHcy düzeyleri ile birlikte görüldüğü ve ayrıca sHcy düzeylerinin diabetik olan veya olmayan hastalarda, vasküler harabiyet gelişimi için tek başına bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (156).

Retrospektif ve prospektif çalışmalar göstermiştir ki major malformasyonlar özellikle ilk trimestirdeki kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (157). Diabetik anne bebeklerinde normal embriyonik gelişimi bozanın ne olduğuna dair yapılan pek çok çalışma vardır. Bu noktada folik asit, fetusun gelişiminde kritik öneme sahiptir ve perikonsepsiyonel folikasit kullanımı nöral tüp defekti ve kardiak anomalileri de içeren bir grup anomalinin görülme insidansını azaltmaktadır (158).

MATERYAL & METOD:

Bu çalışma Haziran 2004 ve Temmuz 2005 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler servisinde takipleri yapılan ve doğumu gerçekleştirilen, 56 GDM ve 56 kontrol grubu olmak üzere 112 hasta üzerinden yürütüldü.

Tüm gebeler 24-28. gestasyonel haftalar arasında rutin olarak gestasyonel diabet taramasından geçirildi. Tarama amacıyla 50 gr oral glukoz yükleme testi yapıldı ve kan şekeri 140 mg/dl üzerinde saptanan hastalar pozitif kabul edildi. Bu hastalara 3 saatlik oral glukoz tolerans testi uygulandı. Hastalar OGTT yaptırmak üzere gelmeden üç gün öncesinden karbonhidrattan zengin diyet almaları konusunda bilgilendirildi. 12 saatlik bir açlıktan sonra açlık kan şekeri için kan alındı, 100 gr glukoz içeren mayı içirildi ve 1., 2., 3. saat kan şekerlerine bakıldı. O'Sullivan kriterlerine göre açlık, 1., 2., 3. saat kan şekeri sınır değerleri sırasıyla 105, 190, 165 ve 145 mg/dl olarak alındı. Hasta, bu 4 değerden 2 veya daha fazlası eşiği geçiyorsa diabetik kabul edildi.

Tüm hastalar öncelikle diyet tedavisi için yönlendirilirdi. Diabetik diet tedavisi başlanan gestasyonel diabetli hastalar minimum haftada bir kez açlık ve 1.veya 2.saat postprandial kan glukozu ölçümleri için polikliniğe kontrollere çağırıldı. Diet tedavisi başlandıktan iki hafta sonra açlık plazma glukoz düzeyi 105 mg/dl veya üzerinde, veya 1.saat postprandial plazma glukoz düzeyi 145 mg/dl veya üzerinde veya 2.saat postprandial plazma glukoz düzeyi 120 mg/dl veya üzerinde saptanan hastalara insülin enjeksiyon

tedavisi başlandı. İnsülin multidoz paternde verildi. Kan glukoz düzeyinde kontrol sağlanamayan olgular ve/veya herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişen olgular hospitalize edildi.

Hastaların yaşı, boyu, gebelik öncesi kilosu, obstetrik özgeçmişleri, kaydedildi. Gestasyonel yaş, son adet tarihi ile ve ultrason ile doğrulaması yapılarak kaydedildi.

Tüm hastalar yaklaşık aynı sosyoekonomik statüde idi ve sigara kullanmıyorlardı. Hipertansiyonu, tiroid hastalığı olan veya özgeçmişinde medikal bir hastalık tarif eden hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil tüm hastaların doğum yaptıkları gebelik haftası, doğum şekli, doğum sezaryen ile gerçekleşmişse endikasyonu, fetusların doğum ağırlığı, neonatal takipte ortaya çıkan özellikler kaydedildi.

Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası alınan kanlar 4000 devirde 8 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Glukoz seviyeleri glukoz oksidaz yöntemi ile değerlendirildi. Homosistein düzeyleri, HPLC yöntemi ile DS 30 Hcy homosistein Assay kiti (DREW) ile saptandı. Metionin-homosistein metabolizmasında çok önemli yer tutmaları nedeniyle her hastanın folik asit ve vitB12 düzeyleri ve ayrıca albümin düzeyleri de değerlendirildi. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri, immulite 1000 solidphase competitive chemiluminescent enzyme immunoassay ile tespit edildi. Albümin düzeyleri ise Bromcresol gren metodu ile Roche Diagnostic test kiti kullanılarak Roche modüler P otoanalizöründe saptandı. Serum homosistein

değerleri genelde yaş ve sex bağımlı olarak değişmekle birlikte 5-15 $\mu\text{mol/l}$ arası normal değerler olarak kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS for Windows (SPSS, inc, Chicago III) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmala t-testi, her iki grupta değişkenler arası ilişkiler için ise Pearson correlation analysis kullanıldı. 0.05 altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR:

GDM' si olan ve olmayan hastaların karşılaştırmasında gravida ve pariteler GDM olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$). Ancak gravida ve paritede insülin ve diyet tedavisi alanlar arasında fark saptanmadı. GDM'si olan ve olmayan hastaların yaşları kıyaslandığında, GDM olanların yaşları olmayan hastalardan anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$) . Kilo alımlarına bakıldığında ise GDM'li hastaların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kilo aldığı saptandı ($p<0.05$), ancak insülin ve diyet tedavisi alanlar arasında kilo alımı ve yaşları arasında anlamlı fark yoktu.

Sistolik ve diyastolik kan basınçları her iki grupta da normotensif düzeylerde idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) . (Tablo VI ve VII)

Tablo VI: GDM'li ve diabetik olmayan hastaların demografik verileri

	GDM var			GDM yok			p
	min	max	ort±SD	min	max	ort±SD	
Gravida	1	7	2.45±1.45	1	6	1.93±1.16	$p<0.05$
Parite	0	5	1.14±1.08	0	4	0.73±0.92	$p<0.05$
Yaş	22	39	29.96±3.9	17	37	26.63±5.51	$p<0.001$
Gebelikte kilo alımı (kg)	6	19	13.75±3.2	3	20	12.54±2.46	$p<0.05$
Sistolik KB (mmHg)	80	170	117.0±15,1	90	160	119.2±12.3	NS
Diastolik KB (mmHg)	50	110	73.13±11.1	60	100	76.79±9.31	NS

KB: Kan Basıncı

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo VII: GDM'li hastaların insülin veya diyet tedavisi kullanmalarına göre demografik verileri

	Diyet tedavisi alanlar n=34			İnsülin tedavisi alanlar n=22			p
	min	max	ort±SD	min	max	ort±SD	
Gravida	1	7	2.41±1.59	1	5	2.5±1.22	NS
Parite	0	5	1.03±1.08	0	4	1.32±1.08	NS
Yaş	24	37	29.44±3.16	22	39	30.77±4.84	NS
Gebelikte kilo alımı (kg)	7	19	12.82±2.46	6	17	12.09±2.44	NS
Sistolik KB (mmHg)	80	170	118±15	90	140	114±14	NS
Diastolik KB (mmHg)	50	110	75±12	60	90	69±8	p<0.05

Hastaların doğum şekilleri Tablo VIII'de, sezaryen olan hastaların sezaryen endikasyonları Tablo IX'da görülmektedir.

Tablo VIII: GDM'li ve diabetik olmayan hastaların doğum şekilleri

	sezaryen	vajinal	
	n %	n %	p
GDM	34 60.7	22 39.3	p<0.001
Kontrol	16 28.6	40 71.4	

Tablo IX: Hastaların sezaryen endikasyonları

	GDM	Kontrol	Toplam
	n %	n %	n %
Geçirilmiş uterin operasyon	11 32.4	3 20	1428.6
CPD	6 17.6	5 33.3	1122.4
İri bebek	7 20.6	1 6.7	8 16.3
Fetal Distress	7 20.6	3 20	1020.4
Elektif	3 8.8	3 20	6 12.2
Toplam	34 100	15 100	49100

GDM'li grupta, doğum şekli ile neonatal komplikasyon gelişmesi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak sezaryen ile doğum yapanlara bakıldığında, iri bebek ve fetal distress tanılarıyla sezeryana alınanlarda neonatal komplikasyon görülmesi durumu anlamlı olarak daha fazla idi($p<0.001$). (Tablo X)

Tablo X: GDM'li olgularda doğum şekli ile neonatal komplikasyon gelişmesi arası ilişki

	Neonatal komplikasyon		
	Var n %	Yok n %	p
Sezaryen	16 69.6	18 54.5	NS
Vajinal	7 30.4	15 45.5	
Toplam	23 100	33 100	

GDM'li gebelerde 37 (%66.1) erkek bebek dünyaya gelmişken, kontrol grubunda bu sayı 28 (%50) idi ($p>0.05$) . GDM'li grup içinde ise, insülin tedavisi alanlarda 18 (%81.8) erkek bebek dünyaya gelmişken, diyet tedavisi alan grupta bu sayı 19 (%55.9) idi ($p<0.05$). Bu durum için belki de şöyle bir açıklama yapılabilir: erkek bebek taşıyanlarda daha fazla insülin tedavisi gereksinimi oluyor.

Doğum haftaları değerlendirildiğinde gestasyonel yaş diabetik olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.05$) . Bebek kilolarına bakıldığında GDM'li grupta bebek doğum ağırlığı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak GDM'li grupta 1. ve 5. dakika APGAR'ı, olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) . GDM'li hastalar tedavi şekillerine göre değerlendirildiğinde, insülin ve diyet tedavisi alanlar arasında bebek kilosu ve APGAR skorlarında anlamlı bir fark yoktu (Tablo XI).

Neonatal komplikasyonlar, GDM'li hastaların bebeklerinde, diabetli olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0,001$), ancak GDM olan hastalarda diyet ve insülinle tedavi edilenler arasında neonatal komplikasyon görülme sıklığı açısından anlamlı fark yok. (Tablo XI). Neonatal komplikasyonların dağılımı Tablo XII'de görülmektedir.

Tablo XI: GDM'li ve diabeti olmayan hastalarda gestasyonel yaş ve neonatal outcome karşılaştırması

	GDM var	GDM yok	p
Gestasyonel yaş (hf)	38.13±1.65	39.04±1.43	p<0.05
Bebek kilo (gr)	3386±461	3256±329	NS
Neonatal komplikasyon	23	2	p<0.001
APGAR 1. dakika	6.77±0.46	6.95±0.22	p<0.05
APGAR 5. dakika	8.77±0.46	8.95±0.22	p<0.05

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlılık

Tablo XII: Neonatal komplikasyonların dağılımı

Neonatal komplikasyon	n	%
Hipoglisemi	7	12.5
Solunum sıkıntısı	7	12.5
Hipokalsemi&Hipomagnezemi	3	5.4
IUGR	3	5.4
Hiperbilürubinemi	2	3.5
Konjenital anomali	1	1.8
Toplam	23	41.1

Diabetik olmayan iki olguda neonatal komplikasyon oluştu. Bunlardan biri solunum sıkıntısı, biri ise hipoglisemi idi. GDM'li olguda görülen fetal anomali konjenital diafram hernisi idi.

Homosistein değerleri, GDM'li olanlarda daha yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde folik asit düzeyi GDM'li olanlarda daha fazla ama anlamlı değildi. VitB12 değeri ise GDM'li olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo XIII). GDM'li hastaların diyet ve insülin tedavisi kullanmalarına göre laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo XIV'de görülmektedir.

Tablo XIII: GDM'li ve diabetik olmayan gebelerin laboratuvar değerleri dağılımı

	GDM var			GDM yok			
	min	max	ort $\pm$ SD	min	max	ort $\pm$ SD	p
Homosistein (umol/L)	2.5	10	5.90 $\pm$ 1.34	3.7	10.6	5.88 $\pm$ 1.37	NS
Folik asit (ng/ml)	3	28	11.41 $\pm$ 5.75	3	29	10.62 $\pm$ 6.53	NS
Vitamin B12 (pg/ml)	83	549	215.14 $\pm$ 92.2	75	440	170.8 $\pm$ 58.8	$p<0.01$
Albümin (g/dl)	3	4	3.23 $\pm$ 0.27	2	4	3.23 $\pm$ 0.41	NS

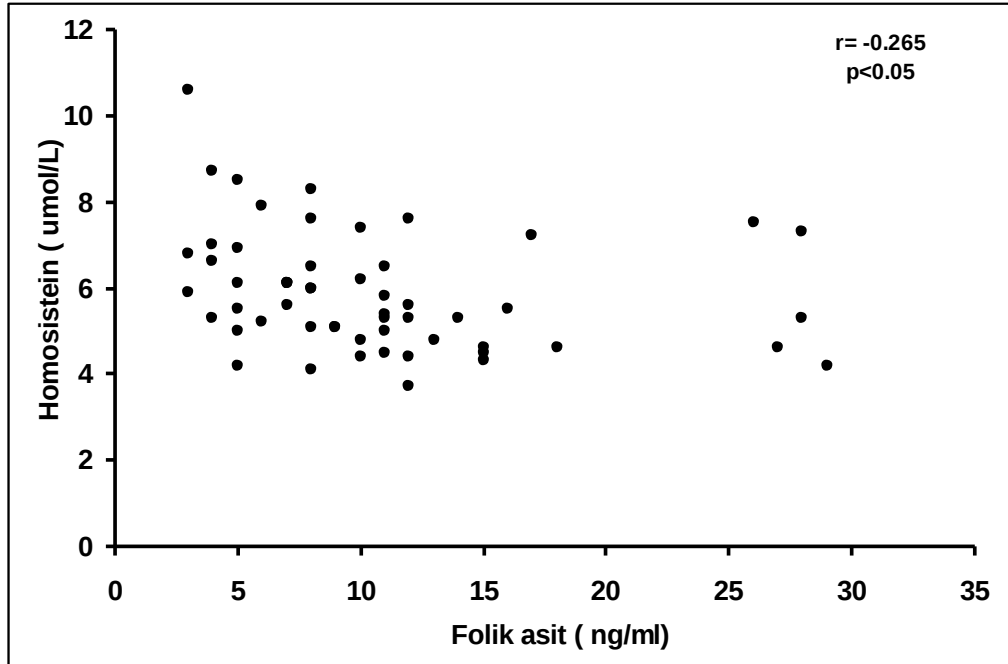
Tablo XIV: GDM'li hastaların diyet veya insülin tedavisi almalarına göre laboratuvar değerlerin dağılımı

	Diyet tedavisi alanlar n=34	İnsülin tedavisi alanlar n=22	p
Homosistein (umol/L)	5.95 $\pm$ 1.28	5.82 $\pm$ 1.45	NS
Folik asit (ng/ml)	11.61 $\pm$ 5.93	11.1 $\pm$ 5.59	NS
Vitamin B12 (pg/ml)	209.97 $\pm$ 74.96	223.14 $\pm$ 115.5	NS
Albümin (g/dl)	3.19 $\pm$ 0.29	3.28 $\pm$ 0.24	NS

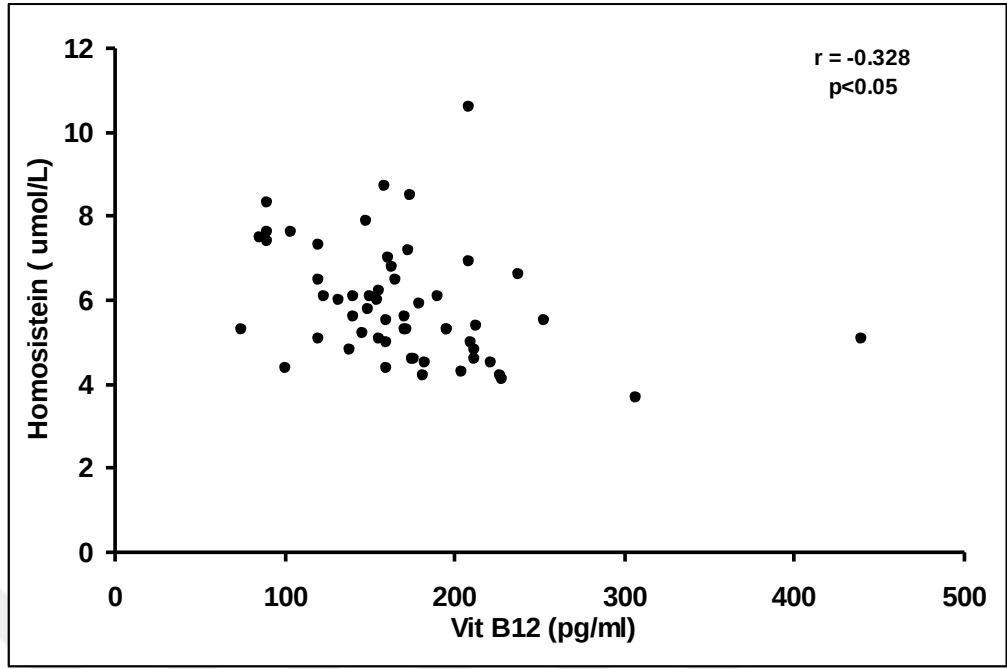
Hem çalışma hem kontrol grubunda tüm hastalar normotensif olmalarına rağmen, her iki grupta da homosistein değerleri sistolik ve diastolik kan basınçları ile doğru orantılı idi. Bu da muhtemelen homosisteinin hipertansiyon veya preeklampsi tespitinde daha anlamlı bir gösterge olarak kullanılabileceğini ifade eder.

GDM'li hastalar arasında tedavi şekli ile HbA1c düzeyleri kıyaslandığında, diyet tedavisi alanlarda ortalama değer 5.56 ± 1.21 iken insülin ile tedavi edilenlerde 6.04 ± 0.88 idi ve burada istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu.

Kontrol grubunda, homosistein ile folik asit ve vitB12 düzeyleri arasında anlamlı derecede ters bir ilişki var. Ancak diabet grubunda böyle bir ters ilişki yoktu.



Grafik 1: Homosistein ile folik asit arasındaki ters ilişkiyi gösteren grafik



Grafik 2: Homosistein ile vitamin B12 arasındaki ters ilişki

TARTIşMA:

Bu çalışmada plazma homosistein seviyeleri ile gestasyonel diabet arasındaki olası ilişki değerlendirilmek istendi. Bununla beraber folik asit, vitamin B12 düzeyleri de kıyaslandı. Ayrıca gestasyonel diabetli gebelerde fetal ve neonatal outcome, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

Homosistein oldukça sitotoksik olduğundan, katabolizma yoluyla ya da hücre içindeki homosisteinin plazmaya transportu yollarıyla intaselller homosistein konsantrasyonu düşük seviyelerde tutulur (159,160,161). Plazma homosisteini büyük oranda (yaklaşık %70) böbreklerden metabolize edilir (162). 15-30 $\mu\text{mol/L}$ düzeylerindeki hafif hiperhomosisteinemi heterozigot enzim defektleri, vitamin B12 ve folat eksiklikleri, böbrek yetmezliği gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir (163,164). Plazma homosistein konsantrasyonları metabolik enzim düzeyleri, beslenme durumu, altta yatan hastalık, yaş, gebelik varlığı gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bunlar arasında, daha önceki pek çok çalışmada ifade edildiği gibi gebelik, homosistein düzeylerinde azalmaya yol açar (146). Bu düşüşün nedenleri, gebelikte oluşan fizyolojik bir değişim, östrojen düzeylerinde artış, artmış plazma hacmi nedeniyle hemodilüsyon, anne ve fetus tarafından artmış metionin ihtiyaı gibi durumlar olabilir (167).

Seghieri ve ark.ları GDM'li hastalarda anlamlı olarak artmış homosistein değerleri rapor etmişler (154), ancak bunun aksi bir şekilde Vitoratos ve ark.ları ve Kaplan ve ark.ları gestasyonel diabetli hastalarda

homosistein konsantrasyonlarının artmadığını bildirmişlerdir (148,157) . Guerra ve ark.ları doğum ağırlığı ile maternal vitamin B12, serum folat ve homosistein değerleri arasında bir ilişki bulamamışlar, serum folat seviyeleri ile homosistein seviyelerinin ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

(166) .Biz de GDM'li grupta homosistein seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmadık. Neonatal sonuçların kötü yönde etkilendiği bir homosistein cutoff değeri bulmaya çalıştık, ancak böyle bir değer elde edemedik.

Cho ve ark.ları GDM anamnezi veren hastaların erken postpartum dönemde yapılan takiplerinde hiperhomosisteinemi varlığının ileriki dönemde diabet gelişimi açısından risk faktörü oluşturabileceğini bildirmişlerdir (165).

Hiperinsülinemi ve hiperhomosisteinemi günümüzde ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (168) . Diabetik ratlarla yapılan çalışmalar göstermiştir ki, insülinin homosistein metabolizmasını düzenlemede direk bir etkisi vardır. Ayrıca hiperhomosisteinemi, plasenta dekolmanı, preeklampsi, nöral tüp defektleri, ölü doğum, tekrarlayan düşükler gibi pek çok obstetrik komplikasyonla da ilişkilendirilmiştir (169,170) . Kesin mekanizmalar bilinememektedir ancak, diabetli hastalarla yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki plazma homosistein seviyelerindeki hafif artışlar dahi mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (171) . Bu yüzden normalin üst sınırında olan homosistein seviyelerinin düşürülmesi dahi faydalı olabilir.

Walker ve ark.ları GDM'li hastalarda albümin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde bulduklarını bildirmişlerken, Seghieri ve ark.larında olduğu gibi biz de GDM'li ve kontrol grubu hastaların serum albümin ve folik asit değerleri arasında bir fark saptamadık (146,154) . Normal gebeliklerde albümin ve homosistein düzeylerindeki düşüşü aralarındaki olası pozitif korelasyona bağlayan çalışmalar mevcuttur (172) .

Tarım ve ark.ları GDM'li hastalarla kontrol grubunun vitamin B12 değerleri arasında fark olmadığını bildirse de, biz GDM'li grupta vitamin B12 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk (150) . Aynı şekilde Kaplan ve ark.ları diabetik gebelerde anlamlı derecede artmış vitamin B12 seviyeleri bildirmişlerdir (157) . GDM'li gebelerde atmış homosistein seviyeleri rapor eden çalışmalarda, gruplar arasında B12 vitamin seviyeleri farklı çıkmamıştır; oysa bizim çalışmamızda olduğu gibi, diabetik grupta yüksek B12 vitamini düzeyi saptayan çalışmalar ise homosistein düzeylerinde fark saptamamışlardır.

SONUÇ

GDM'li grupta 24-28. haftalarda bakılan homosistein seviyelerini kontrol grubundan farklı bulmadık. İleri gebelik haftasında bakılan homosistein düzeyleri kontrol grubu ile anlamlı farklı sonuçlar vermediği gibi erken gebelik haftasında bakılan homosistein düzeylerinin komplikasyon gelişimi ile ilgisi de net olarak açıklanamamıştır.

Bu durum; kötü obstetrik anamnezi olan, özellikle de ilk gebeliğinde gestasyonel diabet, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, intrauterin fetal ölüm tarif eden hastalarda, homosistein düzeylerinin değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Öyle görünmektedir ki özellikle kötü obstetrik anamnezi olan gebelerde normalin üst sınırındaki homosistein değerlerinin düşürülmesi dahi olumlu etki yaratacaktır. Homosistein seviyeleri B vitamini veya folat eksikliği olan durumlarda yükselebilmektedir. Dahası, B vitaminin serum seviyelerinin saptanması, tam olarak intrasellüler fonksiyonel durumu yansıtmayabilir. Gebelikte folik asit ve B vitamini desteği, hiperhomosisteinemiye bağlı obstetrik komplikasyonları önlemede etkili olabilir.

KAYNAKLAR:

1. H.A. Kişnişçi: Kadın Hast. Ve Doğum Bilgisi, Atlas Kitabevi. Ankara S.78-391, 1996.
2. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997; 278:1078-1083.
3. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pregnancy in the diabetic woman. Güidelines for a succesful outcome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1992;21:433-456.
4. Sepe SJ, Channel FA, Geiss LS; Gestational Diabetes incidence Maternal Characteristics and Perinatal Outcome Diabetes (Suppl 2) 34:13 1985.
5. National Daibetes Data Group Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Washington DC National Institute of Health, 1986.
6. Metzger BE, Rybec DE. Gestational diabetes mellitus correlations between the phenotypic and genotypic characteristics f the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. Diabetes (Suppl 2) 1985;34:11-17.
7. Stawers JM, Sutherland HW, Keringe DF. Long-range implicaton for mother. The Aberdeen Experiance Diabetes (Suppl2) 1985;34:106-141.
8. A Öbek, Ü Bayındır: İç hastalıkları, Atlas Kiatabevi, Bursa, S: 46-51,1990.
9. Andreoli TE, Corpenner Charles CJ, Plum F, Smith JR. Cecil Essentials of Medicine 2nd Edition. WB Saunders Company, Washington Square West Philadelphia, 773-745,1990.

10. Distiller LA, Sagel J, Morleys E. Pituitary Responsiveness to luteinizing hormon-relaising hormon in insülin dependent diabetes mellitus. Lancet 1981;1:423.
11. O Sullivan JB, Charles D, Mahan CM. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. Am J Obstet Gynecol 1973;116:901.
12. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes. 1979;28:1039-1057.
13. WHO Expert Commitee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organization, WHO, Geneva, tech rep ser. 1980;646:1-80.
14. Schneider J. M. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Pernoll M.L.(Ed) Appleton and Lange. Connecticut. East Norwalk USA. 1991,364-372.
15. Pritcard J.A., Macdonald P.C., Gant N.F. In: Medical and Surgical Illnesses complicating pregnancy, Williams Obstetrics. 18th edition. Appleton Century Crofts. California,1989,816-822.
16. Gestational diabetes and White Classification, Diabetes Care 1980;3:394.
17. Thomas RM. Diabetes in pregnancy. In: Creasy R, Resnik R(eds): Maternal-Fetal Medicine, Saunders Comp. Philadelphia, 1994:934-978.
18. Bağrıaçık N: Diabetes Mellitus ve Gebelik Perinatoloji Dergisi. 1993;1:63-69.
19. Gabbe SG, O'Shaughnesy RW. Diabetes and other endocrine disorders during pregnancy. In drug therapy in obstetrics and gynecolog. Rayburn WF, Zuspan FR (eds) 3th edition. Mosby Year Book Company Baltimore 1992;9:127-146.

20. Piacquadio K, Hollingsworth AR, Murphy H. Effects of in utero exposure to oral hypoglycemic. *Lancet* 1991;338:866-869.
21. Oats JN. Diabetes in pregnancy. *Baillere's clinical obstetrics and gynaecology*, 1991;2: 205-240.
22. National Diabetes Data Group Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
23. Diabetes in pregnancy. Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy, second edition. Appleton and Lange, 1992.
24. Cecil Textbook of Medicine, 18th edition. W.B.Saunders Company 1988.
25. Durnin JVA: Energy requirements of pregnancy. *Diabetes* 40(suppl 2): 152-156,1991.
26. Page EW: Human fetal nutrition and growth. *Am J Obstet Gynecol* 104:378,1969.
27. Kühl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy in GDM. *Diabetes* 40 (suppl 2):18-24,1991.
28. Herrera E, Lasuncion, Palacin M, et al: Intermediary metabolism in pregnancy: First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 40 (suppl 2):83-88, 1991.
29. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264: E60-E67, 1993.
30. Kalkhoff R, Schalch DS, Walter JL, et al: Diabetogenic factors associated with pregnancy. *Trans Assoc Am Physicians* 77:270-279,1964.

31. Costrini NV, Kalkhoff RK: Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 50:992-997,1971.
32. Boden G, Chen X, Ruiz J, et al: Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93:2438-2446, 1994.
33. Kühl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. *Diabetes* 40 (suppl 2):18-24,1991.
34. Gabbe SG: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 315: 1025-1026,1986.
35. Crenshaw C Jr: Fetal glucose metabolism. *Clin Obstet Gynecol* 13:579,1970.
36. Coustan DR: Diagnosis of gestational diabetes: What are our objectives? *Diabetes* 40 (suppl 2):14-17, 1991.
37. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charled D, et al: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 116:895-900, 1973.
38. Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, et al: Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. *Obstet Gynecol* 70:89-93, 1987.
39. American Diabetes Association: Position statement-gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 18 (suppl 1):24-25,1995.
40. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773, 1982.
41. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al: Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 171:607-616, 1994.

42. Dooley SL, Keller JD, Metzger BE, et al: Screening for gestational diabetes mellitus (GDM): Is the 140 mg/dl threshold appropriate (abstract 52)? Presented at the Society of Perinatal Obstetricians Annual Scientific Meeting, New Orleans, February 1989.
43. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al: Maternal age and screening for gestational diabetes: A population-based study. *Obstet Gynecol* 73:557-561, 1989.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin No.200. Washington, DC, ACOG, 1994.
45. Gebelik ve diabet. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, 1996.
46. Langer O, Brutsman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet gynecol.* 1987;157:758-63.
47. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73:103-106.
48. Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* March 1996, Volume 23, Number 1.
49. Naylor CD: Diagnosing gestational diabetes: Is the gold standard accurate? *Diabetes Care* 12:565-572, 1989.
50. O'Sullivan JB, Mahan C: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13:278-285, 1964.

51. Pettitt DJ, Benneth PH, Hanson RL, et al: Comparison of World Health Organization and National Diabetes data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 17:1264-1268, 1994.
52. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, et al: The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157:758-763, 1987.
53. Lindsay MK, Graves W, Klein L: The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 73:103-106, 1989.
54. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, et al: Toward universal criteria for gestational diabetes: The 75 gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997.
55. Gabbay KH: Glycosylated hemoglobin and diabetic control. *N Eng J Med* 295:443, 1976.
56. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, et al: Glycosylated hemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44:859, 1977.
57. Parfitt VJ, Clark JDA, Turner GM, et al: Use of fructosamine and glycated haemoglobin to verify self-blood glucose monitoring data in diabetic pregnancy. *Diabetic Med* 10:162-166, 1993.
58. Watson VJ, Herbert WN, Prior TW, et al: Glycosylated hemoglobin and fructosamine: Indicators of glycemic control in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Reprod Med* 36:731-734, 1991.
59. William N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, yedinci edisyon, bölüm 21, sayfa 343-350.

60. Klein R, Klein BEK, Mass SE, Davis MD, De Mets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-526.
61. Moloney JBM, Duruy MI: The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:745-756.
62. Arezzo LM, Rund LI, Briunes JC, Weis JN, Wafai MZ. Non-ocular clinical risk factor in the progression of diabetic retinopathy. In Little HL, Jack RL, Pats A, Forsham PH eds. *Diabetic Retinopathy*, New York, Time-Stratton Inc,1983:21-32.
63. Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31:673-677, 1987.
64. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al: Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Investigation* 9:85-95, 1985-86.
65. Mogensen CE, Schmitz A: The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 72:1465-1492,1988.
66. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al: Diabetic nephropathy: Pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 159:56-62, 1988.
67. Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, et al: Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 82:802-807, 1993.
68. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, et al: Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 141:741-784, 1981.
69. Oats JN. Diabetes in pregnancy. *Bailler's Clin. Obstet and Gynecol* 2. 205-240,1991.

70. Cousins L: Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. Clin Obstet Gynecol 1991;34:481,498.
71. Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton L 3rd, O'Fallon Wm, Evans AT 3rd. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic, 1950-1979, Diabetic Care 1984;4:539-47.
72. Ayhan A, Yuce K, Bilgin T, Yuce A, Koray Z, Duyar O, Erdem G. Relation between the weight, maternal serum and amniotic fluid growth hormone levels. Int J Gynecol Obstet 1991;35:305-309.
73. Ylinen K. High maternal levels of HbA1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin dependent diabetic pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:263-6.
74. GewolbIH, Warshaw JB. Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin i the diabetic rat gestation. Pediatr Res 1986;20:155-60.
75. Reece AE, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? Clin Obstet and Gynecol 2000;43:32-45.
76. Grene MF. First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. BMJ 1984;289:345-346.
77. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. Teratology 1982;25:385-394.
78. Sonek JD, Gabbe SG, Landon MB et al. Antenatal diagnosis of sacral agenesis syndrome in a pregnancy complicated by diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1990;162:806-808.
79. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. J Ultrasound Med 1997;16:241-249.

80. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:237-263.
81. Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:44-52.
82. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:115-121.
83. Galditch IM, Kirkman K. The large fetus. Management and outcome. *Obstet Gynecol* 1978;52:26-30.
84. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al: Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mother. *Pediatrics* 83:1029-1034, 1989.
85. Ballard JL, Rosen B, Khoury JG, et al: Diabetic fetal macrosomia: Significance of disproportionate growth. *J Pediatr* 122: 115-119, 1993.
86. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin No.200. Washington, DC, ACOG, 1994.
87. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME. Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 1987;157:703-708.
88. Body ME, Usher RH, Mc Lean FH. Fetal macrosomia: prediction, risk and proposed management. *Obstet Gynecol* 1983;61:715-722.
89. Schwartz R, Teramo K: Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Seminars in Perinatology* 24:120-135, 2000.

90. Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836-842, 1984.
91. Uluşahin N, Kişnişçi HA, Gökşin E. Diabetik anne bebeği. *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi* 1996-sayfa 384-390.
92. Oats JN. Diabetes in pregnancy. *Baillere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1991;2:205-240.
93. Madsen H. Fetal oxygenation in diabetic pregnancy. *Danish Med Bulletin* 1986;33:64-74.
94. Milley JR, Rosenberg AA. The effect of insuline on bovine fetal oxygen extraction. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:673-678.
95. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762-765.
96. Robest MD, Nel RK, Hubbell JP, et al: Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Eng J Med* 294:537-560, 1976.
97. Pschera H, Bjorkhem I, Carlstrom K, Lantto O, Lunell NO, Persson B, Somell C, et al. Total cortisol and L/S ratio in amniotic fluid in late pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Horn Metab Res* 1979;11:612-615.
98. Lubchenko L, Bart H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 47:831,1971.
99. Kalhan SC, Savin SM, Adam PAS: Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependeent diabetic mothers. *N Eng J Med* 296:375, 1977.

100. Tsang RC, Chen I, Atkinson W, et al: Neonatal hypocalcemia in birth asphyxia. J Pediatr 84:428-433,1974.
101. Tsang RC, Light JL, Sutherland JM: Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. J Pediatr 82:423-429, 1973.
102. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ, et al: Effects of maternal ketoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. Am J Obstet Gynecol 144:585-593, 1982.
103. Philipps HF, Widness JA, Garcia JF, et al:Erythropoietin elevation in the chronically hyperglycemic fetal lamb. Proc Soc Exp Biol Med 170:42-47, 1982.
104. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al: Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. J Clin Invest 67:637-642, 1981.
105. Green DW, Khoury J, Mimouni F: Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin dependent diabetes. J Pediatr120:302-305, 1992.
106. Mimouni F, Tsang RJ, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, hypomagnesemia and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. Am J Dis Child 1986;140:798-800.
107. Molsted-pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Lancet 1964;1:1124.
108. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. J Pediatr 1980;96:535.
109. Reece RA, Egan JFX, Coustan DR. Coronary artery disease in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1986;154:150-158.

110. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng Med* 1995;333:1237-1241.
111. Combs CA. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-1257.
112. Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-111.
113. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, et al: Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: A randomized study. *Obstet Gynecol* 83:918- 922, 1994.
114. Hod M, Orvieto R, Friedman S, et al: Glycated proteins and gestational diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 26:638-644, 1990.
115. Madsen H, Ditzel J, Hansen P, et al: Hemoglobin A1c determinations in diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 4: 541-546, 1981.
116. Vintzileos AM, Thompson JP: Glycohemoglobin determinations in normal pregnancy and in insulin dependent diabetics. *Obstet Gynecol* 56:435-439, 1980.
117. Metzger BE. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:161-167.
118. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 164:103-111, 1991.
119. Langer O, Levy J, Brustman L, et al: Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646-653, 1989.

120. Freinkel N, Phelps R, Metzger BE: The mother in pregnancy complicated by diabetes. In Rifkin H, Porte D (eds): Diabetes Mellitus, ed 4. New York , Elsevier Publishing, 1990, pp:634-650.
121. Gabbe SG: Management of diabetes mellitus in pregnancy. Obstet Gynecol 153:824-828, 1985.
122. Summary and recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 34 (suppl 2):123, 1985.
123. Coustan DR, Berkowitz RL, Hobbins JC: Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. Am J Med 68:845, 1980.
124. Kişnişçi HA, Gökşin E. Gestasyonel Diabet. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı. 1996;sayfa 378-383.
125. Özşener S. Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri 3. baskı, sayfa 249-252.
126. Jovanovic L, Druzin M, Peterson J. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin dependent diabetic wpmen as compared with normal control subject. Am J Med 1981;71:921-928.
127. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl Med 2000;343:1134-1138.
128. Eliot BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comperative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. Am J Obstet Gynecol 1994;171:653-660.
129. ACOG Practice Bulletin No. 30 September 2001. Obstet Gynecol 2001;98:525-538.

130. Walkinshaw SA. Dietary regulation for gestational diabetes. Cochrane Database SYSt Rev. 2000;2:CD000070.
131. Gonzalez J. Management of diabetes in pregnancy. Clin Obstet and Gynecol 2002;45:165-169.
132. Langer O, Anyegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R. Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:669-675.
133. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21:91-98.
134. Yudkin JS, Knopfler A: Glucose and insulin infusions during labour (letter). Lancet 339:1479, 1992.
135. Bergman M, Seaton TB, Auerhahn CC, et al: The incidence of gestational hypoglycemia in insulin dependent and non-insulin dependent diabetic women. NY State J Med 86:1774-177, 1986.
136. Amiel SA, Tamborlane Wv, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1987;28:1376-1383.
137. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, et al: Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women. Diabetes Care 15:1034-1037, 1992.
138. Persson B, Hansson U: Hypoglycemia in pregnancy. Baillieres Clin Endocrinol Metab 7:731-739, 1993.
139. Landon MB, Gabbe SG, et al: Management of diabetes mellitus and pregnancy: A survey of obstetricians and maternal – fetal specialists. Obstet Gynecol 75:535-539, 1990.

140. Landon MB, Gubbe ST, Brunel JP. Doppler umbilical dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 1989;73:961-968.
141. Tabsh KM, Brinkman CR, et al: Lecithin/ sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 59:353-358, 1982.
142. Mallah KOL, Narchi H, Kulaylat NA, Shaban MS: Gestational and pre-gestational diabetes: Comparison of maternal and fetal characteristics and outcome. *Int J Gynecol Obstet* 58:203-209,1997.
143. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-873.
144. Coustan DR. Diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:479-80.
145. Spellacy WN. Diabetes mellitus and pregnancy. In Danforth's *Obstetrics and Gynecology*. Scott JR, Dsaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN sixth edition. Lipincott Company Penslvania, USA, 1990,526-533.
146. Walker M, Smith GN, Perkins S, Keely E, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-664.
147. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PHC, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109:784-791.
148. Vitoratos N, Kassanos D, Salamalekis e, Sırısratidis CH, Baimacou E, Creatsas G. Maternal homocysteine levels and plasma lipids in gestational diabetes: is there any relationship? *J Obstet Gynecol* 2002;22:366-369.

149. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
150. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-1410.
151. Tarım E, Bağış T, Kılıçdağ E, Erkanlı S, Aslan E, Sezgin N, Kuşcu E. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:543-547.
152. O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate Metabolism in pregnancy and the newborn*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984:174-80.
153. Picciano MF. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? *Am J Clin Nutr* 2000;71:857-858.
154. Seghieri G, Bresci MC, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Maida I, Franconi F. Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism* 2003;52:720-723.
155. Vollset SE, Refsum H, Irgen NM, Emdlen BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL. Plasma total homocysteine, pregnancy outcomes. The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-968.
156. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000;23:1816-1822.
157. Kaplan J, Iqbal S, England BG, Zawcki CH, Herman WH. Is pregnancy in diabetic women associated with folate deficiency? *Diabetes Care* 1999;22:1017-1021.

158. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Preconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260:3141-3145.
159. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 2:40-44.
160. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1769.
161. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: An overview. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:666-674.
162. Yeun JY. The role of homocysteine in end stage renal disease. *Semin Dialysis* 1998;11:95-101.
163. Soria C, Chadeaux B, Coude M, Gaillard O, Kamoun P. Concentrations of total homocysteine in plasma in chronic renal failure. *Clin Chem* 1990;36:2137-8.
164. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Fowler B, Bakkeren JA, et al. heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985;313:709-715.
165. Cho NH, Lim S, Jang HC, Park HK, Metzger BE. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:2750-2755.
166. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PHC, Yamasaki K, Terzi CA, Almeida VD. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG*;2002:784-791.

167. De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdelano F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol* 2003;107:125-134.
168. Serrano Rios M. Relationship between obesity and increased risk of major complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28:14-17.
169. Wouters MG, Thomas CM, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-825.
170. Goddijn-Wessel TA, Wooters MG, Van de Molen EF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;66:23-29.
171. Hoffman HA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1880-6.
172. Megahed MA, Taher IM. Folate and homocysteine levels in pregnancy. *Br J Biomed Sci* 2004;61:84-87.