



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**YENİ VE ESKİ KRİTERLERE GÖRE GESTASYONEL  
DİYABETES MELLİTUS PREVALANS ÇALIŞMASI VE  
İKİ SAATLİK GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN  
TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Menşure TONGUÇ**

**KAYSERİ-2015**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**YENİ VE ESKİ KRİTERLERE GÖRE GESTASYONEL  
DİYABETES MELLİTUS PREVALANS ÇALIŞMASI VE  
İKİ SAATLİK GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN  
TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Menşure TONGUÇ**

**Danışman**

**Prof. Dr. İptisam İpek MÜDERRİS**

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından TTU-2013-4301 No'lu Kod ile Desteklenmiştir.**

**KAYSERİ-2015**

## **TEŞEKKÜR**

Beni bu araştırmaya yönlendiren ve destek olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr.İ.İ.MÜDERRİS ve Prof.Dr. F. BAYRAM'a saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, her koőulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen değerli hocalarıma Őukranlarımı sunuyorum. Ayrıca birlikte çalıőmaktan her zaman mutluluk duyduğum tezimde bana yardımcı asistan arkadaşlarım, perinatoloji sorumlu hemőiresi Serpil Birol'a, perinatoloji servis hemőirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme teşekkür ederim.

**Dr. Menşure TONGUÇ**

**Ocak 2015, KAYSERİ**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Prevalans.....	5
2.1.4. Risk faktörleri.....	5
2.1.5. Sınıflama.....	6
2.1.6. Fیزیopatoloji.....	9
2.1.6.1. Normal glukoz dengesi.....	9
2.1.6.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması.....	9
2.1.6.3. İnsülin rezistansı.....	11
2.1.6.4. Beta hücre kompanzasyonu.....	13
2.1.6.5. Gebelikte ve GDM’ de lipid metabolizması.....	14
2.1.6.6. Gebelik ve GDM’de kan basıncı.....	15
2.1.7. Diyabetle ilişkili komplikasyonlar.....	15
2.1.7.1. Metabolik Komplikasyonlar.....	15
2.1.7.2. Gestasyonel Komplikasyonlar.....	16

2.1.7.3. Fetal Komplikasyonlar .....	17
2.1.7.4. Yenidoğan sorunları.....	19
2.1.8. Gestasyonel diyabet için tarama ve tanı kriterleri.....	21
2.1.9. Tedavi.....	27
2.1.10. Antepartum değerlendirme ve doğum.....	30
2.1.11. İntrapartum yönetim .....	32
2.1.12. Postpartum takip .....	33
<b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....</b>	<b>35</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>	<b>73</b>

## KISALTMALAR

<b>ACHOIS</b>	: Avustralya Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntolerans çalışması
<b>ACOG</b>	: Amerika Jinekoloji ve Obstetri Topluluğu
<b>ADA</b>	: Amerika Diyabet Cemiyeti
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>AUC</b>	: Area Under Curve
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>BMI</b>	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
<b>CDA</b>	: Kanada Diyabet Cemiyeti
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>GCT</b>	: Glukoz Challenge Test
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>HAPO</b>	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>HPL</b>	: Human Plasental Laktojen
<b>IADPSG</b>	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
<b>NDDG</b>	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
<b>NICE-UK</b>	: National Institute for Health and Clinical Excellence-United Kingdom
<b>PG</b>	: Plazma Glukozu
<b>PGH</b>	: Plasental Büyüme Hormonu
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteric
<b>TEMĐ</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Nekrozis Faktör Alfa
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1.	Diyabetle komplike gebeliklerde 1986-1994 yılları arasında kullanılan Modifiye White Sınıflaması.....	7
Tablo 2.	Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012).....	7
Tablo 3.	Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar).....	11
Tablo 4.	Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftadan sonra).....	11
Tablo 5.	Gestasyonel diyabeti saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi.....	22
Tablo 6.	2 saatlik-75 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler .....	24
Tablo 7.	3 saatlik-100 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler ....	26
Tablo 8.	Komplikasyonsuz diyabetik gebede takip ve tedavi ilkeleri.....	34
Tablo 9.	2 saatlik-75 gr OGTT eski ve yeni tanı kriterleri .....	32
Tablo 10.	Hastaların demografik özellikleri .....	38
Tablo 11.	Eski kriterlere göre risk faktörlerinde GDM prevalansları .....	39
Tablo 12.	Yeni kriterlere göre risk faktörlerinde GDM prevalansları .....	40
Tablo 13.	Risk faktörlerinin sayısı ile GDM ilişkisi .....	41
Tablo 14.	Birinci ve ikinci testin eski ve yeni kriterlere göre karşılaştırılması .....	42
Tablo 15.	Glukoz ve insülin için AUC değerleri .....	42
Şekil 1.	TEMĐ' nin önerdiği gestasyonel diyabet tarama programı.....	27
Şekil 2.	Glukoz ve insülin için AUC grafiği.....	43
Şekil 3.	İnsülin rezistansı için ROC eğrisi.....	44

**YENİ VE ESKİ KRİTERLERE GÖRE GESTASYONEL DİYABETES  
MELLİTUS PREVALANS ÇALIŞMASI VE İKİ SAATLİK GLUKOZ  
TOLERANS TESTİNİN TEKRARLANABİLİRLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÖZET**

**Amaç:** 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile eski ve yeni kriterlere göre gestasyonel diyabetes mellitus prevalans (GDM) farkını belirlemek; bunun yanında testin tekrarlanabilirliğini ve HbA1c'nin GDM tanısındaki yerini değerlendirmektir.

**Yöntem ve gereçler:** Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğinde Mart 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya, kriterleri karşılayan 320 gebe dahil edildi ve gönüllü onam formu alınan gebelere 8 saat açlığı takiben 75 gr OGTT yapıldı. Tüm gebelerin HbA1c, -15, 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve insülin değerlerine bakıldı. İlk test sonuçları dikkate alınmaksızın testin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla tüm gebelere 2 hafta sonra test tekrarı yapıldı. Birinci ve ikinci testte eski ya da yeni kriterlere göre GDM tanısı alan tüm hastalara öncelikle diyet tedavisi başlandı. Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalara ise insülin tedavisi başlandı.

**Bulgular:** Eski kriterlere (ADA kriterleri) göre GDM prevalansı %9,1 bulunurken yeni kriterlere (IADPSG kriterleri) göre %19,4 bulundu. Eski kriterlere göre 35 yaş üstü, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ailesinde diyabet öyküsü, önceki gebeliklerinde GDM öyküsü ya da makrozomik doğum öyküsü olan gebelerde ve IVF gebeliklerde GDM prevalansı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0,05). Buna rağmen GDM prevalansı ile doğum sayısı ( $\geq 3$ ), sigara ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). Yeni kriterlere göre ise hiçbir risk faktörü ile GDM prevalansı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p<0,05). GDM tanısı alan hastalarda HbA1c'nin eşik değerlere (%5,5-%6,5) ulaşmadığı görüldü. 320 gebenin 225' ine

ikinci kez 75 gr OGTT uygulandı ve testin tekrarlanabilirliği %69,3 olarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Yeni kriterlere göre GDM prevalansı iki kat artmaktadır; buna bağlı olarak sağlık harcamalarında ve iş yükünde artışa neden olmaktadır. HbA1c'nin GDM tanısında yeri yoktur. Gebelikte 75 gr OGTT'nin tekrar edilmesinde herhangi bir sakınca ve risk yoktur, gerektiğinde tekrarlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** 75 gr OGTT, ADA kriterleri, IADPSG kriterleri, HbA1c

**EVALUATION OF GESTATIONAL DIABETES PREVALANCE  
STUDY AND A TWO-HOUR GLUCOSE TOLERANCE TEST THE  
REPRODUCIBILITY ACCORDING TO THE NEW AND OLD CRITERIA**

**ABSTRACT**

**Objective:** The objective of this study is to identify the gestational diabetes prevalence difference according to the old and the new criteria with 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), and to assess the repetition of the test and HbA1c's function in GDM diagnosis.

**Method and tools:** This study was conducted at Pregnant Clinic of the Department of Gynaecology, Erciyes University, between March 2013 and January 2014. 320 pregnant who meet the criteria were involved in the study and 75 gr OGTT following 8 hours of fasting were applied to the ones from whom voluntary consent form have been received. While HbA1c of all pregnant was taken under control, glucose and insulin levels were checked at -15<sup>th</sup>, 0<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes. Without considering the first results, the test was conducted to all of the participants 2 weeks later. The patients whose results were compatible with GDM according to the old or new criteria were given diet treatment primarily, and those who cannot provide regulation of blood sugar with diet were given insulin treatment.

**Findings:** The GDM prevalence was found to be 9.1% according to the old criteria (ADA criteria) and 19.4% according to the new criteria (IADPSG criteria). According to the old criteria, GDM prevalence was found to be statistically remarkably high ( $p < 0,05$ ) in those above 35 years,  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, those with a DM history in their families, their prior pregnancy with a GDM or macrocosmic birth history, and IVF gestation. Despite this, no significant relationship was found ( $p > 0,05$ ) among GDM prevalence and the number of births ( $\geq 3$ ), smoking and drug use. According to the new criteria, no relationship was found between GDM prevalence and any of the risk factors ( $p < 0,05$ ). The patients diagnosed with GDM were observed not to reach threshold levels (%5,5-%6,5) for the HbA1c. The second test was applied to 225 among 320 pregnant who were given the first test, and the repetition rate of the test was found as 69.3%.

**Results:** According to the new criteria, GDM prevalence doubles and leads to an increase in health expenses and workloads. HbA1c has no role in the diagnosis of GDM. There is no risk and danger repetition of the 75 g OGTT, it can be repeated when necessary.

**Key words:** 75 g OGTT, ADA criteria, IADPSG criteria, HbA1c

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) karbonhidrat intoleransı olan kadınlarda gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında teşhis edilen çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır. GDM gebelikte en sık görülen komplikasyondur (1). GDM prevalansı populasyonun tip 2 diyabet prevalansı veya etnik kökeni ile doğrudan orantılıdır. Gebeliklerin % 6-7 kadarının diyabet ile komplike olduğu tahmin edilmektedir ve bu olguların yaklaşık %90'ı gestasyonel diyabetli kadınları temsil etmektedir (2).

Gestasyonel diyabetin hem anne hem de fetus üzerine kısa ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olması nedeniyle, özellikle yüksek riskli popülasyonun belirlenmesi ve önleyici yaklaşımların geliştirilebilmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bazı metodolojik sıkıntılara rağmen GDM için net olarak belirlenmiş bazı risk faktörleri vardır. Bunlar ileri anne yaşı, artmış vücut ağırlığı, doğum sayısı, ailede tip 2 diyabet öyküsü ve daha önce makrozomik doğum öyküsü olmasıdır (3).

Gestasyonel diyabeti olan kadınlar gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezeryan ile doğum ve onunla ilişkili komplikasyonlar için yüksek risk taşımaktadırlar (4). Ayrıca bu kadınlar yaşamlarının ileri dönemlerinde artmış tip 2 diyabet gelişme riskine sahiptirler. Gestasyonel diyabetli kadınların %50 kadarında gebelikten sonraki 22-28 yıl içerisinde diyabet gelişebileceği tahmin edilmektedir (5).

Gestasyonel diyabetli kadınların bebeklerinde makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, operatif doğum, omuz distosisine bağlı doğum travması riski artmıştır. Maternal hiperglisemi ve fetal makrozomi arasındaki ilişki, diğer komplikasyonlar ile birlikte Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasında doğrulanmıştır. Bu çok merkezli uluslararası çalışma maternal glukoz düzeyleri ile sezeryan doğum, doğum ağırlığının 95 persentilden büyük olması, klinik neonatal hipoglisemi ve fetal hiperinsülinemi arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiştir (6). Gestasyonel diyabette meydana gelen komplikasyonların gelişiminden glisemik kontrolün iyi sağlanamamış olması sorumlu tutulmaktadır. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile orantılıdır (7). İyi glisemik kontrol ile konjenital malformasyon ve perinatal mortalite oranı azalmaktadır (8,9).

Gestasyonel diyabetin fizyopatolojisinde eskiden gebelikte seviyeleri artan human plasental laktojen (HPL), plasental büyüme hormonu (PGH), kortizol, progesteron ve prolaktin gibi hormonlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumlu tutulurken, günümüzde yeni çalışmalar daha çok tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), leptin, adiponektin, rezistin gibi adipositokinler üzerinde durmaktadır (10). Bu hormonlar ve sitokinler insülin reseptörlerini etkileyerek insülin rezistansına yol açmakta; böylece insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak gebelikte diyabete neden olmaktadır.

Maternal ve fetal morbidite ile GDM arasında belirgin klinik ilişki olmasına rağmen bu konuda kabul görmüş evrensel bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hipergliseminin fetal etkilerini araştıran HAPO çalışması sonuçlarının 2008 yılında yayınlanması üzerine Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) toplanarak HAPO çalışmasının verilerini değerlendirmiş ve GDM için yeni tanı kriterleri önermiştir. Bu yeni kriterlere göre 75 gr glukoz ile yapılan 2 saatlik tarama testinde açlık kan glukozu için  $\geq 92$  mg/dl ( $\geq 5,1$  mmol/l), 1.saat için  $\geq 180$  mg/dl ( $\geq 10$ mmol/l), 2.saat için ise  $\geq 153$ mg/dl ( $\geq 8,5$  mmol/ml) referans değerlerinden sadece bir değer eşik değerlere ulaşması veya üzerinde olması GDM tanısı için yeterli olarak kabul edilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, bu yeni kriterlere göre 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile Türkiye’de ve bölgemizde beklenen GDM prevalansını, eski ve yeni kriterlere

göre GDM prevalans farkını ve bunun yanında 75 gr- 2 saatlik OGTT'nin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek; yeni kriterler esas alındığında gestasyonel dönemde ilaç tedavisi gereken ortalama hasta sayısını ortaya çıkarmak ve ayrıca HbA1c'nin GDM tanısındaki yerini belirlemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1. Tanım**

Gestasyonel diyabetes mellitus gebelikte başlayan ya da ilk olarak gebelikte tanı alan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır (1,12). Bu tanım tedavi için insülin kullanılmasına bakmaksızın geçerlidir ve daha önceden tanı almayan aşikar diyabetli kadınları da kapsamaktadır (12).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabetin fetus ve yenidoğan üzerinde ciddi yan etkilerinin olduğu yıllardır bilinmektedir. Gebelikte diyabetle ilgili ilk temel kaynak, 1882'de Matthews Duncan ve Bennowitz tarafından yayınlanmıştır. Burada hastalığın gebelikle beraber ortaya çıktığı, gebelik süresince hastalığın devam ettiği ve gebelik sona erdiğinde hastalığın da kısa bir süre sonra sona erdiği ifade edilmiştir. 1960'larda O'Sullivan gebelik sürecindeki glukoz intoleransının derecesinin gebelikten sonra diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 1973'te O'Sullivan ve Mahan 50 gr- 1 saatlik oral glukoz tolerans testini önermiştir. Gestasyonel diyabet terimi ilk defa Jorgen Pedersen tarafından 1913 yılında kullanılmıştır. 1980 yılında bu konu ile ilgili olarak Chicago'da yapılan konferansta GDM "gebelik ile başlayan veya gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı" olarak tanımlanmıştır (1).

### 2.1.3. Prevalans

Artmış obezite ve sedanter yaşam tarzı ile reproduktif yaş grubundaki kadınlarda diyabet prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Gestasyonel diyabet prevalansı farklı tarama ve tanı kriterlerine, ırk yada etnik kökene, populasyonun yaş ortalaması, vücut kompozisyonu ve diyabetes mellitus (DM) prevalansına bağlı olarak değişmektedir. Gestasyonel diyabet prevalansı bazı etnik gruplarda (İspanyol, zenci Amerikalı, yerli Amerikalı, Asyalı ve Pasifik İzlandalı) artmıştır (1). Birleşik Devletler’ de kullanılan güncel test ile GDM prevalansının %6-7 arasında olduğu ve yıllık 4 milyondan fazla doğumun yaklaşık 240.000’inin GDM’den etkilendiği tahmin edilmektedir (13). 1990 ve 2000’li yılların başlarında farklı popülasyonlarda yapılan çok sayıda çalışma gestasyonel diyabet prevalansında artış olduğunu göstermiştir. GDM’de gözlenen bu artış genel olarak ileri maternal yaş, diyabetik aile öyküsü, yüksek vücut kilo indeksi (BMI), değişen ırk ve etnik köken gibi GDM için kesin olarak bilinen risk faktörlerindeki değişiklikler ile ilişkilidir. Son 20 yılda tüm bu risk faktörleri GDM prevalansını artırıcı yönde değişmiştir; örneğin Birleşik Devletler’de şu an kadınların % 20’ den fazlasının gebeliğe başlarken obez olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlardaki göç olayları bu yüksek riskli grupların dağılımında değişikliğe neden olmuş ve bu durum farklı coğrafi bölgelerde GDM prevalansının orantısız dağılımına yol açmıştır (13).

### 2.1.4. Risk faktörleri

Gestasyonel diyabet için risk faktörlerinin bilinmesi hastalığın gelişimi için önlemlerin alınması, hastalığın tanısının erken dönemde konması ve tedaviye başlanması, gelişebilecek maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. En iyi bilinen risk faktörleri ileri anne yaşı, obezite ve artmış doğum sayısı, ailede tip 2 diyabet öyküsü, makrozomik bebek öyküsü olmasıdır. Bunun yanı sıra gebelikte alınan ve gebelik öncesi kilo,  $BMI \geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olması, maternal doğum ağırlığı, kısa maternal boy, polikistik over sendromu, doymuş yağların fazla oranda alınması, GDM öyküsü, önceki gebeliklerde konjenital malformasyonlu bebek öyküsü, erken preterm doğum ve ölü doğum öyküsü, gebelik sırasında yüksek tansiyon, net olarak tanımlanmış patolojik ilişki olmaksızın  $\alpha$ -talasemi taşıyıcılığı ve artmış demir depoları, çoğul gebelik, sigara ve alkol kullanımı da GDM için risk faktörü olarak sayılabilir (3).

Risk faktörleri arasında en önemli değiştirilebilir risk faktörü aşırı adipoz dokudur. Bir meta analizde normal kiloya sahip kadınlarla kıyaslandığında GDM için aşırı kilolu kadınlarda 2 kat, obez kadınlarda 3 kat ve ciddi obez kadınlarda 6 kat risk artışı bulunmuştur (14). Ayrıca gebelik öncesinde aşırı kilo almış olmak da GDM riskini arttırmaktadır. Gebelik öncesi dönemde kısa süre içinde 10 kg veya daha fazla kilo alan kadınlarda obezite oranlarını düşürmenin gestasyonel diyabet riskini azaltmaya yardımcı olacağı bazı yayınlarda gösterilmiştir (15). Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olan kadınlarda ve onların çocuklarında uygun takip, yaşam tarzı değişiklikleriyle tip 2 diyabet gelişimi geciktirilebilmekte ya da önlenmektedir (16).

### **2.1.5. Sınıflama**

Diyabet gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Gebelikten önce tanı almış olanlar *pregestasyonel veya aşikar diyabet*, gebelik sırasında tanı alanlar ise *gestasyonel diyabet* olarak gruplanmaktadır. Günümüzde kullanılan sınıflama sistemi 1978’ de White tarafından yapılmıştır. 1986’da Amerika Jinekoloji ve Obstetri Topluluğu (ACOG) sınıf A gestasyonel diyabeti açlık plazma glukoz (APG) düzeyi ve 2.saat plazma glukoz (PG) düzeyine göre iki gruba ayırmıştır. Bu Modifiye White sınıflamasında APG <105 mg/dl, 2.saat PG <120 mg/dl ise GDM-A1 ve APG ≥105 mg/dl, 2.saat PG ≥120 mg/dl ise GDM-A2 olarak gruplanmıştır. Gestasyonel diyabetli gebelerin %15’i GDM-A2’dir ve bu hastaların tedavisinde insüline ihtiyaç duyulmaktadır (12).

Diyabetin süresine ve prognostik öneme sahip end-organ hasarına göre yapılan bu sınıflama 1986 ile 1994 yılları arasında yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak son yıllarda ACOG bu sınıflama sistemini kullanmamaktadır. Bunun yerine, diyabet tanısının ilk kez gebelik sırasında mı, yoksa gebelikten önce mi konulduğuna odaklanmıştır. Günümüzde çoğunlukla Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen klinik sınıflama kabul görmektedir (Tablo 2) (17).

Tablo 1. Diyabetle komplike gebeliklerde 1986-1994 yılları arasında kullanılan Modifiye White Sınıflaması

Sınıf	Başlangıç (yaş)	Plazma glukoz düzeyi		Tedavi
		APG	2.saat PG	
A1	Gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	≥105 mg/dl	≥120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç (yaş)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık tipi	Tedavi
B	>20	<10	Yok	İnsülin
C	10-19 veya	10-19	Yok	İnsülin
D	<10 veya	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati *	İnsülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	İnsülin
T	Herhangi biri	Herhangi biri	Önceki renal transplant	İnsülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	Koroner arter hastalığı	İnsülin

\*Gebelik sırasında tanı konulduğunda: 20. gebelik haftasından önce proteini ≥500 mg/24 saat.  
**APG:** açlık plazma glukozu **PG:** plazma glukozu

Tablo 2. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012)

Pregestasyonel DM: Gebelikten önce tanı almış diyabet
<p><b>Tip I DM:</b> Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre hasarı ile sonuçlanan diyabet</p> <p>a. Vasküler komplikasyonsuz</p> <p>b. Vasküler komplikasyonlu</p>
<p><b>Tip II DM:</b> Artmış insülin direnci karşısında yetersiz insülin sekresyonuna bağlı diyabet</p> <p>a. Vasküler komplikasyonsuz</p> <p>b. Vasküler komplikasyonlu</p>
<p><b>Diyabetin diğer tipleri:</b> Genetik orjinli, pankreatik hastalıklarla ilişkili, ilaç veya kimyasallarla indüklenmiş spesifik tipteki diyabet</p>
Gestasyonel DM: Gebelikte tanı alan, aşikar diyabetten net ayırt edilemeyen diyabet

Tip 1 diyabetes mellitus, insülin bağımlı veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak tanımlanmaktadır. İnsülin eksikliğine neden olan pankreas β hücre hasarı sonucunda meydana gelmektedir. Genellikle genç yaşlarda ortaya çıkmasına karşın tip 1 diyabet tüm yaşlarda görülebilmekte ve nadiren ilk kez gebelikte tanı almaktadır. Tip 1

diyabetin etiyojisinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli hastaların % 85-90'ında adacık hücre otoantikorları, insüline karşı otoantiantikorlar ve tirozin kinaz otoantikorlarının bir veya genellikle birkaçı kanda tespit edilmiştir. Virütik enfeksiyonlar pankreas Langerhans adacıklarında "insülitis" oluşturan ve organizmadaki immun reaksiyona neden olan çevresel faktörler içerisinde en önemli yeri tutmaktadır. Bu hastalarda insülin eksikliği ya da yokluğuna bağlı ketoasidoz sık görülmektedir (18). Her iki ebeveynde tip 1 DM varsa çocukta diyabet görülme riski % 33 olarak bildirilmiştir (19).

Tip 2 diyabetes mellitus; insülin bağımlı olmayan diyabet olarak tanımlanır, hem insülin rezistansı hem de beta hücre disfonksiyonu ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Tüm diyabetes mellituslu hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır. Hastaların %80'i obezdir ve obeziteye bağlı periferik insülin direncinin  $\beta$  hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir. İnsülin direnci oluşmasında dokularda, özellikle kas dokusunda insülin reseptör ve postreseptör bozukluğunun yanısıra glukoz taşıyıcılarının bozukluğu söz konusudur. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda ketoasidoz nadir görülmekte; daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülmektedir. Tedavide öncelikle oral antidiyabetikler kullanılmaktadır (18). Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riski yaklaşık %15'tir ve yaklaşık %30'unda bozulmuş glukoz toleransı vardır (20). Her iki ebeveyn hastalıktan etkilenmişse, yaşam tarzı değişiklikleri riski düşürebilmesine rağmen, çocukta diyabet gelişme riski %60-75'tir (19).

Gebelik öncesi tip 2 diyabeti olan kadınlar White sınıflama sistemine göre B sınıfı olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların bir çok özelliği tip 2 diyabetiklerle benzerdir ve bu hastaların % 50'inde hayatlarının ileriki dönemlerinde tip 2 DM gelişebileceği bilinmektedir (20). Gestasyonel diyabetli kadınlarda doğumu yapılan çalışmalar obezlerde ve tip 2 diyabetiklerde görülen glukoz metabolizma bozukluklarına işaret eden insülin salınım cevabında defekt ve insülin duyarlılığında azalma olduğunu ortaya koymuştur (21).

## **2.1.6. Fizyopatoloji**

### **2.1.6.1. Normal glukoz dengesi**

Normal glukoz dengesinde plazma glukoz değerleri 24 saat boyunca ortalama 90 mg/dl civarında sabit tutulmaya çalışılmaktadır. Plazma glukoz düzeyi maksimum konsantrasyona yemek sonrası ulaşmakta ve bu düzey genellikle 165 mg/dl'yi geçmemektedir. Plazma glukoz düzeyi açlık ya da egzersiz sonrasında 55 mg/dl üzerinde tutulmaktadır. Plazma glukozunun bu dar aralıktaki tutulması regülatör ve kontur-regülatör karmaşık bir nöro hormonal sistem tarafından sağlanmaktadır. Plazma glukoz düzeyindeki 20 mg/dl civarında küçük bir dş, insülin salınımını suprese etmektedir. Beyine ulaşan glukoz düzeyindeki bu dş hipotalamus tarafından algılanarak sempatik sinir sistemi aktive edilmekte, glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların salınmasıyla plazma glukoz düzeyinde artış sağlanmaktadır. Plazma glukoz düzeyinde 10 mg/dl civarında bir artış olduğunda ise insülin salınımı uyarılırken, glukagon salınımı suprese edilmekte ve böylece plazma glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmaktadır (22).

İnsülin dokularda glukoz alımını, glukozun glikojen şeklinde depolanmasını, lipogenezi, aminoasitlerin alım ve kullanımını sağlamaktadır. İnsülin yokluğu veya insüline periferik cevabın azalması hiperglisemi ve lipoliz ile sonuçlanmaktadır. Lipolize bağlı olarak serbest yağ asitleri, keton cisimleri, asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibütirat seviyesinde artış meydana gelmektedir. Kan glukoz düzeyi böbreğin filtre olan glukozu absorbe edebilme eşiğini aştığında glukozüri gelişmekte; glukozüri dehidratasyon ve elektrolit kaybı ile birlikte ozmotik direze yol açmaktadır.

### **2.1.6.2. Gebelikte karbonhidrat metabolizması**

Gebelikteki metabolik değişiklikler, gebeliğin ilk yarısında gebeliğin ikinci yarısındaki fetal büyümeyi sürdürmek için yağ depolarında artış sağlamaya yöneliktir. Gebeliğin ilk üç ayında östradiol düzeylerindeki artışla beraber pankreas  $\beta$  hücrelerinde hiperplazi olmakta ve insülin salınımı artmaktadır. Gebeliğin 8. haftasından itibaren açlık plazma glukoz düzeyi düşmeye başlamaktadır ve 12. gebelik haftasında en düşük seviyelere ulaşırken, tam tersine tokluk glukoz düzeyleri

ise artış göstermektedir (23). Buna rağmen normal gebelik esnasında açlık ve tokluk glukoz düzeyleri gebelik öncesi düzeylerinin altında olup HbA1c %20 oranında düşüş göstermektedir. Bunun nedeni glukozun kolaylaşmış difüzyon ve trofoblastlarda bulunan glukoz transporter-1 (GLUT-1) aracılığıyla aktif transport ile fetus tarafından kullanılmaya başlamasıdır (24).

Gebelik süresince açlık ve glukoz ile stimüle edilen insülin konsantrasyonu artış göstermekte ancak dokuların insülin duyarlılığı gebeliğin geç dönemlerinde yaklaşık %50 azalmaktadır. Bu azalma tip 2 diyabette görülen seviyelerle kıyaslanabilecek düzeydedir (25). Glukoz toleransının devam ettirilebilmesi için maternal  $\beta$  hücreleri insülin duyarlılığındaki bu azalmaya birincil ve ikincil insülin cevabını son üç ayda üç katına çıkan oranda arttırmaktadır. Gebelikteki bu progresif insülin direnci fetusun yararınadır; bu sayede maternal tokluk glukoz konsantrasyonlarında artış ve fetusa glukoz transferi sağlanmaktadır (21). Maternal insülin direnci hem artmış maternal adipoz dokunun hem de plasentadan üretilen HPL, PGH gibi hormonlar ve TNF- $\alpha$ , leptin gibi insülin desensitize edici ajanların etkisiyle meydana gelmektedir (26). Gebelikte ortaya çıkan insülin direncine hücresel düzeyde insülin reseptörlerinin insülin tarafından aktivasyon yollarında meydana gelen çok sayıda değişikliğin neden olduğu ve gebelikte insülin duyarlılığındaki bu azalmanın %80'e kadar ulaşabileceği gösterilmiştir (27).

Glukoz, kan glukoz düzeyi maksimum bir saturasyona ulaşıncaya kadar plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Glukoz transportundan sorumlu taşıyıcı protein ailesi vardır. Bu ailenin en önemli üyesi sınıtyotrofoblastlarda, mikrovilluslarda ve bazal membranlarda saptanan GLUT-1'dir. Bazal membranlardaki GLUT-1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (28). Buna rağmen büyük bir polipeptid olan insülin plasentadan geçemez. Plasenta, besinlerin ve oksijenin anneden fetusa aktarılmasında ve aynı zamanda insülin antagonisti olan lipolitik steroidler, hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır (24).

Gebeliğin ileri evrelerinde karaciğerde glikojen depolanması azalırken, mobilizasyonu artmaktadır. Maternal açlık, ketoasidoza neden olmaktadır ve keton cisimleri plasentayı kolaylıkla geçerek fetusu etkilemektedir. Maternal hiperglisemi fetus pankreasını stimüle ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır.

Bunun sonucu olarak diyabetik anne bebeklerinde postpartum dönemde hipoglisemiye yatkınlık gözlenmektedir. Gestasyonel hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilişkileri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir (29,30).

Tablo 3. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar)

Hormonal değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
Östrojen ↑	Doku glikojen depolanma ↑	Artan seks hormonları ve hiperinsülinemiye bağlı anabolik etki
Progesteron ↑	Periferik glukoz kullanımı ↑	
İnsülin sekresyonu ↑	Açlık plazma glukozu ↓	

Tablo 4. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftadan sonra)

Hormonal değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
hPL ↑	Diyabetojenik glukoz toleransında ↓	Fetusa glukoz ve aminoasit sağlamak amacıyla hızlı acıkma ve kolaylaşmış katabolizma
Prolaktin ↑	Hepatik glikojen depolanmasında ↓	
Serbest ve bağlı kortizol ↑	Hepatik glukoz üretimi ↑ Periferik insülin rezistansı ↑	

### 2.1.6.3. İnsülin rezistansı

Gestasyonel diyabetin patofizyolojisinin temelini maternal insülin duyarlılığında fonksiyonel bir azalma yani insülin direnci oluşturmaktadır. İnsülin rezistansı iskelet kasında, adipoz dokuda ve karaciğerde glukoz alımında azalma, bunun yanında başta hepatik olmak üzere endojen glukoz üretiminin baskılanmasında azalma gibi glukoz metabolizma bozuklukları ile sonuçlanmaktadır. Glukoz metabolizmasındaki bu bozukluklar  $\beta$  hücre yanıtı yetersiz olduğunda klinik olarak belirgin hale gelmektedir. İnsülin rezistansı ayrıca insülinin lipolizi ve aminoasit döngüsünü baskılama yeteneğinde azalma ile sonuçlanmaktadır (31).

Gestasyonel diyabetli ve GDM öyküsü olan kadınlardan alınmış yağ ve kas dokularında yapılan invitro çalışmalarda insülin sinyal yollarında GLUT-4'ün anormal subsellüler yerleşimi, PPAR- $\gamma$  (*peroksisome proliferator-activated reseptor-gama*) ekspresyonunda azalma, membran glikoprotein- 1'in aşırı ekspresyonu gibi anormallikler saptanmış ve bütün bunların insülin aracılı glukoz transportunu azalttığı; ayrıca insülin sinyal yollarındaki bu bozuklukların obeziteyle ilişkili bozukluklarla benzer olduğu gösterilmiştir (32). Gebelik ilerledikçe insülin

duyarlılığında %40 - 80 azalma olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen gebelik sırasında kadınların %90-95'inde glukoz toleransı normal kalırken %5-10'unda GDM gelişmektedir (33).

İnsülinin etkileri hücresele düzeyde iki ana yol ile olmaktadır. Birincisi mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolu, ikincisi ise fosfatidilinositol 3-kinaz (PI 3-kinaz) yoludur. MAPK yolu insülinin büyüme üzerine olan etkilerinden sorumlu iken glukoz alımı, glikojen sentezi gibi metabolik etkileri ise PI 3-kinaz yolu ile olmaktadır (34). İnsülin direnci söz konusu olduğunda MAPK yoluyla gerçekleşen mitojenik etki bozulmazken PI 3-kinaz yolu ile gerçekleşen metabolik etkilerde ciddi bozulma olmaktadır (35). İnsülin reseptör (IR) / insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) insülin sinyali kaskadında ilk kritik noktadır. İnsülinin bağlanması ile reseptörün üç boyutlu yapısında değişiklik meydana gelmektedir ve bu da tirozin üzerinden reseptörde otofosforilasyona neden olmaktadır. Gebelikte hem IRS-1 üretiminde hem de insülinin reseptöre bağlanma kapasitesinde azalma meydana geldiği ayrıca GDM'li hastalarda normal gebelerden farklı olarak IR ve IRS'nin tirozin fosforilasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (36). Ayrıca fosforilasyonun tirozin değil de serin üzerinden olması durumunda insülinin reseptör düzeyindeki etkisi azalmaktadır. Gebelik sırasında IR aktivitesindeki azalmanın altında serin fosforilasyonu yatmaktadır ve serin fosforilasyonu GDM'li kadınlarda daha belirgindir (37). İnsülin sinyali sistemindeki bu defektler glukoz transport aktivitesinde %25 azalma ile sonuçlanmaktadır. IR sayısı ve aktivitesindeki azalma postpartum normal düzeylere dönerken GDM'li ve obez hastalarda postpartum dönemde de devam etmektedir (38).

Eskiden gebelikteki bu insülin direnci HPL, PGH, progesteron, östrojen, kortizol ve prolaktin gibi plasental ve maternal hormonların artışına bağlanmaktaydı. Oysa günümüzde yeni bulgular adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$  ve rezistin gibi mediatörlerin rolü üzerine odaklanmıştır. Bu faktörler arasında TNF- $\alpha$  ve leptin plasentadan salgılanmakta, insülin direncinin gelişmesinde ana rol oynamaktadır. Döllenme öncesi ve geç gebeliğe kadar TNF- $\alpha$ 'nın insülin duyarlılığındaki değişiklikler ile ters orantılı olduğu; diğer plasental hormonlarla birlikte yapılan çoklu değişken stepwise regresyon analizlerinde TNF- $\alpha$ 'nın gebelikte insülin duyarlılığındaki azalmanın

yaklaşık yarısından sorumlu, en güçlü bağımsız insülin duyarlılığı göstergesi olduğu gösterilmiştir (39).

Adiponektin adipositler tarafından salgılanan bir proteindir; hem insanlarda hem hayvanlarda insüline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Adiponektin başlıca yağ dokusunda üretilir, karaciğer ve kasta insülin duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. İskelet kasında glukoz alımını arttırırken karaciğer tarafından glukoz üretimini suprese etmektedir. Ayrıca adiponektinin karaciğer ve iskelet kasında PPAR- $\alpha$  aracılığıyla yağ asiti oksidasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (40). Gestasyonel diyabetli hastalarda adiponektin düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (41).

Leptin fetal büyüme ve maternal glukoz metabolizması üzerine etkileri olan bir hormondur. Gebe olmayanlarla kıyaslandığında gebelikte plazma leptin düzeylerinde artış olmaktadır. Artış ikinci üç aydan itibaren belirginleşerek son üç ay boyunca yüksek kalmakta ve plasentanın doğumunu takiben 24 saat içinde birinci üç aydaki düzeylerine gerilemektedir. Leptin düzeylerinin umbilikal vendede umbilikal arterdekenden daha yüksek olması ve neonatal dönemde belirgin azalma göstermesi, gebelik sırasında ana kaynağın plaseenta olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kord leptin düzeyleri doğum kilosu, boy ve baş çevresiyle doğru orantılı bulunmuştur (42). Ayrıca rezistin, visfatin, retinol-binding protein 4 ve vaspin gibi adipositokinlerin de preeklampsi ve GDM etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (43).

#### **2.1.6.4. Beta hücre kompensasyonu**

Gestasyonel diyabetli kadınlarda insülin direncine sekonder gelişen  $\beta$  hücre kompanzasyonunu iki aşamada incelenmektedir. Kısa dönemde, insülin duyarlılığındaki değişikliklere karşılık olarak insülin sekresyonunda artış sağlanmaktadır. Ancak bu artış gestasyonel diyabetlilerde normal gebelerle kıyaslandığında % 40 ile 69 arasında değişen oranlarda daha zayıf olmaktadır. Uzun dönemde ise GDM'li kadınların büyük çoğunluğunda  $\beta$  hücre fonksiyon kaybına sekonder gelişen hiperglisemi, diyabete kadar ilerleyen bir progresyon göstermektedir (44).

$\beta$  hücre fonksiyonlarının korunması ve diyabetin önlenmesi; insülin direncinin hafifletilmesi veya insülin ihtiyacının azaltılmasıyla mümkün olmaktadır. Bu bulgular GDM gelişen kadınların uzun süre yüksek oranda insülin salgılamayı tolere edemediklerini göstermektedir. Endoplasmik retikulumdaki oksidatif stres ve anormal protein (insülinle birlikte sekrete edilen adacık ilişkili amiloid polipeptid) katlantıları nedeniyle  $\beta$  hücreleri apoptozise uğramaktadır. Ayrıca  $\beta$  hücre fonksiyon kaybı obezitede ortaya çıkan hafif derecede inflamasyon ve yağ dokusundan salınan adiponektinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (45). Bu etkenlerin bireysel duyarlılıkla bir araya gelmesiyle tip 2 diyabet gelişmesine neden olacak  $\beta$  hücre kitle ve fonksiyon kaybının tetiklenmesi söz konusudur. İnsülin duyarlılaştırıcı thiazolidine türevi ilaçlarla tedavinin  $\beta$  hücre fonksiyon kaybını önleyerek diyabet gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (46). Gebelik, kilo alımının iyi bilinen etkilerinden bağımsız olarak, insülin direnciyle geçirilen periyodun artmasına ve GDM sonrasında diyabet gelişme riskinde üç kat artışa neden olmaktadır (47).

#### **2.1.6.5. Gebelikte ve GDM’ de lipid metabolizması**

Gebelikte gelişen hiperlipidemi, değişen hormonal seviyelere karşı gelişen fizyolojik bir adaptasyondur. Plasental büyümeyle orantılı olarak özellikle östrojenin regülasyonu ile gebelik sırasında çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserid düzeyleri yükselmektedir. VLDL düzeyleri terme yakın dönemde bazal düzeyinden %25-50 oranında artarken, trigliserid düzeyleri 2-4 kat artış göstermektedir (48). Maternal dokulardan trigliserid serbestleşmesini sağlayan lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken, plasental lipoprotein lipaz aktivitesi fetal büyümeyle paralel olarak terme yakın üç kat artış göstermektedir. Buna bağlı olarak özellikle şilomikron, trigliserid ve yağ asidi olmak üzere plasentaya ulaşan lipid miktarında artış meydana gelmektedir (49). Özellikle fetal santral sinir sistemi ve görme fonksiyonlarının gelişimi için esansiyel yağ asitlerinin fetusa transferi gerçekleşmektedir (50).

Gebelikte eşik trigliserid düzeyi 400 mg/dl civarındadır. Gestasyonel diyabetin postpartum dönemde gelişebilecek aşikar diyabeti predikte etmesine benzer şekilde, gebelikteki lipid profilinin postpartum lipid metabolizması bozukluklarının işareti olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca GDM’de görülen anti-aterojenik, anti-oksidan,

anti-inflamatuar etkileri olan HDL düzeylerinde düşüş ile birlikte, VLDL ve LDL kolesterol metabolizmalarındaki değişikliklerin aterosklerozde artışa sebep olabileceği gösterilmiştir (51).

#### **2.1.6.6. Gebelik ve GDM’de kan basıncı**

İnsülin direnci ile hipertansif hastalıklar arasındaki ilişki güçlüdür ve her iki durumda da ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış söz konusudur. İleri yaş gebeliklerin ve obezitenin yaygınlaşması gestasyonel diyabette olduğu gibi gestasyonel hipertansiyon insidansında da artışa neden olmaktadır. Plasental yatak bozuklukları, immünolojik mekanizmalar, anormal angiogenezis ve endotelial hücrelerde hasar, nitrik oksit düzeylerinde değişiklikler ve oksidatif stres, anormal sitotrofoblastik invazyon ve genetik yatkınlık gibi çeşitli teoriler olmasına karşın preeklampsi etiyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir (52). Preeklampsi gebelerde görülen düşük seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve adiponektin düzeyleri aynı zamanda GDM için de risk faktörü oluşturmaktadır (53).

#### **2.1.7. Diyabetle ilişkili komplikasyonlar**

Özellikle pregestasyonel diyabet olmak üzere diyabetin gebeliğin seyri ve sonuçları üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Açık diyabette gebelik sonuçları bir dereceye kadar kan şekeri kontrolünün sağlanmasına, fakat daha da önemlisi altta yatan kardiyovasküler veya böbrek hastalığının derecesine bağlıdır. Gestasyonel diyabette ise kan şekeri regülasyonu gebelik sonuçlarını etkileyen en önemli faktördür. Bundan dolayı Modifiye White sınıflamasına göre sınıf A1 gestasyonel diyabet morbidite ve komplikasyonların en az, en hafif derecelerde görüldüğü gruptur.

##### **2.1.7.1. Metabolik Komplikasyonlar**

**Hipoglisemi:** Bu komplikasyon insülinle tedavi edilen GDM’ lilerde sık görülen bir problemdir. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemzise bağlı kalori alımındaki azalma hipoglisemi riskini arttırabilmektedir (12).

**Hiperglisemi:** Gebelik açlığı hızlandırmakta ve ketogenezi arttırmaktadır. Bu yüzden diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glukoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha hızlı gelişebilmektedir. Diyabetli bir gebede kan şekeri 200

mg/dl üzerinde ve idrarda ketonüri varsa hasta hospitalize edilmeli, kan gazı, glukoz, keton ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Ayrıca diyabetik ketoasidozda fetal kayıp yaklaşık %20 olduğundan fetal iyilik hali sık aralıklarla takip edilmelidir (12).

***Diyabetik Retinopati:*** Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülürken, proliferatif evrede ise neovaskülarizasyon ve iskemi tipiktir. Mekanizması tam anlaşılmamış olsa da gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştırır bir durumdur. Pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebelik öncesi ve gebeliğin ilk trimesterinde göz muayenesi yapılmalıdır (12).

***Diyabetik Nefropati:*** Nefropati mikroalbuminüri ile başlamaktadır. 30-300 mg/gün arasındaki proteinüri mikroalbuminüri, 300mg/gün ve üzerinde proteinüri ise nefropati olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbuminüri, nefropati ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur. Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. Bu gebelerde preeklampsi ve preterm doğum riski anlamlı şekilde artmıştır. Gebelikte nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski % 60'a kadar çıkmaktadır. Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkileri olmasına rağmen gebeliğin nefropatiyi arttırıcı etkisinin olmadığı düşünülmektedir (12).

***Diyabetik Nöropati:*** Nadiren de olsa bazı gebelerde diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilmektedir. Diğer bir form olan diyabetik gastropati gebelikte bulantı, kusma, beslenme bozuklukları ve glisemik kontrolün güçleşmesine neden olmaktadır (12).

#### **2.1.7.2. Gestasyonel Komplikasyonlar**

***Preeklampsi:*** Gebelikle şiddetlenen ve gebeliğin uyardığı hipertansiyon diyabetik gebeliklerde preterm doğumun en sık nedenidir. Diyabeti olan gebelerde kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon ve özellikle preeklampsi insidansı önemli ölçüde artmaktadır. Aşırı diyabetli kadınlarda üç ya da dört kat daha sık preeklampsi geliştiği, hatta kronik hipertansiyonu olan diyabetiklerde 12 kat daha sık preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (55). Gestasyonel diyabet tanısı 24. gebelik haftasından önce konmuşsa, preeklampsi sıklığının normal glukoz toleransı olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (56).

**Polihidroamnios:** Diyabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amniotik sıvı oluşmaktadır. 2000 ml üzerindeki değerler polihidroamnios olarak tanımlanmaktadır. Diyabetes mellitusu olan gebelerde %10-20 oranında polihidramniyoz görülmektedir. Diyabet tanısı almamış gebelerle karşılaştırıldığında, diyabeti olan gebelerde polihidroamnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür. Diyabetik kadınlarda amniotik sıvı indeksinin, amniyotik sıvı glukoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır (57). Maternal hiperglisemiye sekonder olarak fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glukozürünün polihidramniyoya yol açtığı düşünülmektedir. Polihidroamnios preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması ve ablasyo plasenta riskini arttırmaktadır (12).

**Preterm Doğum:** Günümüzde diyabetes mellitusu olan gebeliklerde preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı olarak neonatal morbidite ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Bazen diyabete bağlı gelişen komplikasyonlarda gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. 1998 ve 2002 yılları arasında yapılan pregestasyonel diyabetli kadınlarda gebelik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada preterm doğum insidansı %28 olarak bulunmuş, normal popülasyonla karşılaştırıldığında pregestasyonel diyabeti olan gebelerde preterm eylem riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir (58). Preterm eylemde tokoliz amacıyla kullanılan beta mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olabileceği için, diyabetik gebelerde tokoliz amacıyla magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir. Ayrıca akciğer matürasyonu için steroid tedavisinin gerekli olduğu durumlarda kan şekeri takibi daha sık yapılmalıdır (12).

**İnfeksiyonlar:** Diyabetik gebelerde tüm infeksiyon tipleri artmaktadır. En sık görülen infeksiyonlar kandida vulvovajiniti, üriner sistem infeksiyonları, solunum sistemi infeksiyonları ve puerperal pelvik infeksiyonlardır. Diyabetik gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri saptanmakta ve bunların dörtte birinde pyelonefrit gelişmektedir (12).

### **2.1.7.3. Fetal Komplikasyonlar**

İnsülinin 1922'de keşfi, obstetri ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler, diyabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi yaklaşık 30 kat azaltmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen diyabetik kadınlardaki perinatal mortalite oranları, halen, diyabetik olmayanların yaklaşık iki katıdır (12).

**Abortus:** Diyabetik, özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersiz olan gebelerde spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca White sınıflamasında B' den F' ye doğru çıktıkça abortus sıklığı artmaktadır. Persiste postprandiyal glukoz düzeyi >120 mg/dl olan veya HbA1c >%12 kadınlarda abortus riski artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemik kontrolle abortus riski normal popülasyondaki oranlara düşürülebilmektedir (12).

**Konjenital Anomaliler:** Genel popülasyonda %1-2 sıklıkta görülen konjenital anomaliler, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda 4-8 kat daha fazladır ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (59). Birinci trimesterde HbA1c düzeyi yüksek olarak saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır. Kaudal regresyon sendromu nadir görülen ama diyabete özgü bir anomalidir. Pregestasyonel diyabetli kadınların bebeklerinden farklı olarak GDM'li kadınların bebeklerinde fetal yapısal malformasyon riski artmamıştır (19).

**Fetal Büyüme Değişiklikleri:** Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 gr üzerindeki fetusu tanımlamaktadır ( 4500 gr ve üstünü kabul edenler de vardır) (1). Gebelik haftasına göre iri bebek (*LGA: Large for Gestational Age*) ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90 persentilin üzerinde olmasıdır. Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diyabetik gebelerde üç kat daha fazladır ve bu durum diyabetik anne bebeklerindeki artmış morbidite ile ilişkilidir. Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmez iken özellikle omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi olmaktadır. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diyabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri, aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır.

Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemidir. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğramaktadır. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmemektedir. Benzer şekilde diyabetiklerdeki insülin rezistansı ve hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımı azalmakta ve dolaşımdaki artmış olan aminoasitlerin fetuse geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır. Diyabetin yanı sıra iri bebek öyküsü,

gebelik öncesi kilo, gebelikte alınan kilo, multiparite, erkek fetus, 40 haftayı geçen gebelikler, maternal boy ve doğum ağırlığı, 100 gr OGTT normal olsa bile 50 gr taramanın pozitif olması makrozomi için diğer risk faktörleridir (60). Pregestasyonel diyabetli gebelerin bebeklerinde fetal gelişme geriliği de görülebilmektedir. Bu durum diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonların uteroplasental yetmezliğe neden olmasıyla açıklanmaktadır (58).

**Açıklanamayan Fetal Ölüm:** Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar göreceli olarak aşikar diyabet ile komplike olmuş gebeliklere özgü bir durumdur ancak GDM'de özellikle gebeliğin 32 haftasından sonra açlık hiperglisemisinin görülmesi artmış fetal ölüm riski ile ilişkilidir. Bu bebekler genellikle gebelik yaşına göre büyüktürler ve fetal ölüm 35. gebelik haftasından sonra, sıklıkla doğum eyleminden önce, gerçekleşmektedir. İntrauterin ölüm insidansı %1 civarındadır. Optimum glisemik kontrol ve yakın izlem ile bu duruma daha nadir rastlamak mümkündür (12).

**Doğum Yaralanmaları:** Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum travmalarına diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0,3 ila %0,5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetik gebelerde 2-4 kat daha fazladır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 gr üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diyabet mevcutsa 4000 gr üzerindeki her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (12).

#### **2.1.7.4. Yenidoğan sorunları**

Modern maternal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen diyabetik annelerde glukoz metabolizmasındaki anormallikler bir takım neonatal sorunların daha sık görülmesine neden olmaktadır.

**Respiratuar Distres Sendromu:** Günümüzde insidansı %31' den %3' e düşmüş olmasına rağmen diyabetik anne bebeklerinde 5-6 kat daha sık görülmektedir. Normal ve diyabetik gebelerin amniyotik sıvıda pulmoner fosfolipid düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik gebelerde 38 hafta 5 günden önce akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamayacağı gösterilmiş; akciğer matürasyonundaki gecikmeye hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu düşünülmüştür. İnsülin, glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde

etkilemektedir. Fetal akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının sensitivitesi diyabetik gebelerde düşük olduğundan L/S oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini daha güvenilir bir testtir (61).

**Hipoglisemi:** Diyabetik anne bebeklerinin %25-40 kadarında, yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Gebelik boyunca kötü maternal glisemi kontrolü ve özellikle doğum sırasında maternal glukoz düzeylerinin yüksek olması, neonatal hipoglisemi riskini arttırmaktadır. Kronik maternal hipergliseminin neden olduğu fetal pankreasın beta hücre hiperplazisi ve buna bağlı gelişen fetal hiperinsülinemi nedeniyle doğumdan sonra transplasental glukoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Uzamış hipoglisemi konvülsiyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için bu bebekler yakın takip edilmelidir (12).

**Polisitemi:** Hematokritin % 65' ten yüksek olması olarak tanımlanmakta, diyabetik anne bebeklerinin % 10-40' ında görülmektedir. Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda artan eritropoetin salgısının polisitemiye yol açtığı düşünülmektedir. Diğer bir görüş olarak, hipergliseminin erken eritrosit destrüksiyonuna yol açması suçlanmaktadır. Diyabetik gebelerde polisitemiye bağlı renal ven trombozu bildirilmiştir (12).

**Hiperbilirubinemi:** Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık % 25'inde, normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülmektedir. Hiperbilirubinemi artmış preterm doğum oranları ve hemolizle birlikte görülen polisitemi nedeniyle daha sık görülmektedir. Genellikle hafif-orta derecede olup hidrasyon ve fototerapi ile tedavi edilmektedir (12).

**Hipokalsemi:** Term bebeklerde serum kalsiyum düzeyinin 8 mg/dl nin altında olmasıdır. Hipokalsemi diyabetik anne bebeklerinde görülen önemli metabolik bozukluklardan biridir. Maternal glisemi kontrolü iyi olan gebeliklerde hipokalsemiye bağlı irritabilite ve tetani daha az sıklıkta görülmektedir (12).

**Hipertrofik Kardiyomyopati:** Nadiren konjestif kalp yetmezliğine ilerleyebilen bu durum özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetik gebelerin makrozomik bebeklerinde görülmektedir. Genellikle benign bir durum olup doğumdan sonra altı ay içinde kaybolmaktadır. Yüksek fetal insülin seviyelerinin miyokardda yağ ve

glikojen depolanmasına yol açtığı, septal hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir (62).

### **2.1.8. Gestasyonel diyabet için tarama ve tanı kriterleri**

Gestasyonel diyabet terimi, gebelik sırasında geçici olarak bozulmuş glukoz toleransının yanısıra, gebelikten önce var olan fakat tanı almamış aşikâr diyabet ve glukoz intoleransını da kapsamaktadır. Kan şekeri yüksekliği 24. gebelik haftasından önce saptanan gestasyonel diyabetin gebelik sonuçları, aşikâr diyabetli gebeliklerin sonuçlarına benzemektedir. Dolayısıyla gebeliğin erken döneminde GDM tanısı alan gebeler, kötü gebelik sonuçları açısından geç dönemde tanı alanlardan daha yüksek riske sahiptirler (30).

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Tarama testlerinin tanı testlerinden farkı basit ve kolay biçimde sadece yüksek riskli grubu tespit etmeyi sağlamasıdır. Bir tarama testi ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli ve kişiyi rahatsız etmemelidir. Ayrıca geçerli, güvenli ve tekrarlanabilir olmalıdır. Sensitivitesi yüksek olmalı ancak spesifitesi tanı testi kadar yüksek olmamalıdır.

Gestasyonel diyabet gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olmasına rağmen evrensel olarak kabul görmüş bir tarama yöntemi ve tanı kriterleri bulunmamaktadır. Geçmişte GDM taraması, önceki gebelik sonuçları ve ailevi tip 2 DM öyküsüne dayanan, hastanın tıbbi özgeçmiş bilgisine göre yapılmaktaydı. 50-gr, 1 saatlik oral glukoz yükleme testi (GCT) ilk kez 1973 yılında, O'Sullivan ve Mahan tarafından önerilmiştir (1). Bu test Birleşik Devletler'de obstetri gruplarının % 95'i tarafından evrensel tarama olarak kabul edilen, yaygın olarak kullanılan bir test haline gelmiştir. Bununla birlikte, GDM için tüm gebe kadınları taramanın faydalı olduğunu gösteren tutarlı veriler yoktur (63).

Gestasyonel diyabeti belirlemek için geleneksel risk faktörleri (ailesinde ya da kendisinde diyabet öyküsü, önceki olumsuz gebelik sonuçları, glukozüri ve obezite) dikkate alındığında GDM'li kadınların yaklaşık yarısının gözden kaçacağı bildirilmiştir (64). Diyabetes mellitus üzerine 2010 yılında yapılan Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansı'nda gestasyonel diyabetin saptanması ve sınıflandırması için önerilen tanımlar, sınıflama kriterleri ve tarama stratejilerinin kullanılması tüm dünyada kabul görmüştür. Bu konferansta belirli özelliklerin

kadınların düşük risk grubuna girmesinde etkin rol aldığı ve bu düşük riskli kadınları taramanın maliyeti artırabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte bu düşük riskli kadınların, populasyonun sadece % 10'unu temsil ettiği ve taranması gerekli olmayan bu bireylerin seçilmesinin tarama sürecinde gereksiz karmaşıklığa neden olabileceği düşünülmektedir (65). Buna rağmen Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansı'nda gestasyonel diyabeti saptamada risk değerlendirmesine göre tarama stratejisi (Tablo 5) obstetri gruplarının çoğu tarafından kabul görmektedir (66).

Tablo 5. Gestasyonel diyabeti saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi\*

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Serum veya plazma glukoz taraması için öneriler
<p><b>Düşük risk (aşağıdaki tüm kriterler)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük riskli etnik gruba dahil olmak**</li> <li>• &lt;25 yaş</li> <li>• Birinci derece akrabalarında DM öyküsü olmaması</li> <li>• Gebelik öncesi kilonun normal olması</li> <li>• Normal doğum ağırlığı</li> <li>• Anormal glukoz metabolizması öyküsünün olmaması</li> <li>• Kötü obstetrik sonuç öyküsünün olmaması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tarama gerekli değildir</li> </ul>
<p><b>Orta risk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayanlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-28.haftalar arasında tarama yapılır</li> </ul>
<p><b>Yüksek risk(aşağıdakilerden biri veya fazlası)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciddi obezite (BMI&gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Tip 2 diyabet için aile öyküsü</li> <li>• Önceki gebeliklerde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İlk antepartum vizitte tarama yapılır; GDM tanısı konmazsa gebeliğin 24-28. haftalar arasında tekrar edilir</li> </ul>

\* Metzger ve ark.'dan (2007) uyarlanmıştır. (Amerikan Diyabet Birliği:2007 Diyabet Bakımı Vol.30 S251-260 izniyle )

\*\* Yerli Amerikalı, zenci Amerikalı, güney veya doğu Asyalı, Pasifik İzlanda dışındakiler

Amerika Jinekoloji ve Obstetri Topluluğu tüm gebe kadınların GDM için medikal özgeçmişi, klinik risk faktörleri veya kan glukoz seviyelerini tespit etmek için laboratuvar tetkikleri ile taranmasını önermektedir. Taramanın 24-28.gebelik haftaları arasında yapılmasını, ancak tanı konmamış tip 2 DM için yüksek risk faktörleri olan [GDM öyküsü, bilinen bozulmuş glukoz metabolizması ve obezite

(BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) kadınlara erken gebelik haftalarında gestasyonel diyabet taraması yapılmasını önermektedir (66). Erken test sonucunda GDM tespit edilmemesi durumunda, gebeliğin 24-28. haftalarında testin tekrar edilmesini önermektedir. Ayrıca ACOG gestasyonel diyabet taraması için iki basamaklı yaklaşımı desteklemekte ve bu yaklaşım Amerika’da yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

İki basamaklı yaklaşımda ilk basamak 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılan 50 gr -1 saatlik GCT’yi içermektedir. Bu tarama testi günün herhangi bir saatinde önceki yemek zamanı dikkate alınmaksızın uygulanabilir. 50 gr glukoz yükleme sonrası 1. saatte ölçülen plazma glukoz düzeyi seçilen eşik değerin altındaysa test negatif olarak değerlendirilmekte ve başka test yapılması gerekmemektedir. Genellikle 50 gr GCT için 140 mg/dl eşik değeri olarak kabul edilmektedir ancak 135 veya 130 mg/dl kabul edenler de vardır (1). Eğer glukoz düzeyi eşik değerin üzerindeyse GDM tanısını doğrulamak için ikinci basamak tanı testi olan 100 gr -3 saatlik OGTT yapılmaktadır. Kanada Diyabet Birliği (CDA) ise farklı bir iki basamaklı yaklaşım kullanmaktadır; bu yaklaşım 140 mg/dl’yi (7,8 mmol/l) eşik değeri olarak kabul eden 50 gr GCT’ yi takiben ikinci basamak olarak 75 gr OGTT yapılmasını içermektedir (13).

Tek basamaklı yaklaşım ise 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılan 2 saatlik OGTT’yi içermektedir. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen bu yaklaşım 2011’den itibaren Amerika Diyabet Birliği (ADA) tarafından da desteklenmektedir (67). 2 saatlik OGTT gebelik haftasına bakmaksızın açlığı takiben 75 gr glukoz yükleme ile yapılmakta ancak farklı gruplar tarafından farklı eşik değerler kullanılmaktadır (Tablo 6) (13). Tabloda görüldüğü gibi Dünya Sağlık Örgütü açlık ve yükleme sonrası 2. saat plazma glukoz düzeylerini dikkate alırken, IADPSG açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz düzeylerini dikkate almaktadır.

Tablo 6. 2 saatlik-75 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler

Yaklaşım	Kriterler	Açlık (mg/dl)	1.saat (mg/dl)	2.saat (mg/dl)
Tek basamaklı yaklaşım (75 gr yükleme)	CDA	<b>95</b> (5,3 mmol/l)	<b>191</b> (10,6 mmol/l)	<b>160</b> (8,9 mmol/l)
	DSÖ NICE-UK (herhangi biri)	<b>126</b> (7,0 mmol/l)		<b>200 (140*)</b> (11,1 mmol/l)
	IADPSG (herhangi biri)	<b>92</b> (5,1 mmol/l)	<b>180</b> (10,0 mmol/l)	<b>153</b> (8,5 mmol/l)
	ADA (2 veya daha fazla)	<b>95</b> (5,3 mmol/l)	<b>180</b> (10,0 mmol/l)	<b>155</b> (8,6 mmol/l)

**CDA:** Kanada Diyabet Birliği **DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü **NICE-UK:** National Institute for Health and Clinical Excellence, United Kingdom **IADPSG:** Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu **CDA:** Amerikan Diyabet Birliği \*APG: <126 mg/dl, 2. saat PG ≥140 mg/dl arası bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilir ancak klinik olarak GDM gibi kabul edilir.

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu 2010'da HAPO çalışmasının verilerine göre yeni tanı kriterlerini belirlemek için bir konferans düzenlemiş ve uzman görüşlerine dayanarak; seçilen bu eşik değerleri artmış vücut yağı, LGA ve kord serum C-peptid >90 persentil sonuçları için 1.75 kat ortalama bir risk oranı ile ilişkilendirmiştir. IADPSG gebelik süresince uygulanan evrensel 75gr-2 saatlik OGTT ve 75 gr OGTT' de tek bir sınır değer karşılandığı veya aşıldığında (açlık değeri 92 mg/dl, 1. saat değerinin 180 mg/dl ve 2. saat değerinin 153 mg/dl) GDM tanısı konmasını önermektedir (11). Genel olarak, IADPSG tarafından önerilen bu kriterler kullanıldığında A.B.D. popülasyonunda kadınların yaklaşık %18'i GDM olarak tanımlanacaktır ki bazı popülasyonlarda bu oran daha da yüksektir (68). ADA bu eşik değerler kabul edildiğinde GDM prevalansında anlamlı bir artış olabileceğini kabul etmektedir.

Amerika Diyabet Birliği 2011'e kadar iki ya da bir basamaklı yaklaşımı desteklemekte; 75 gr OGTT'de açlık ≥95 mg/dl, 1. saat ≥180 mg/dl ve 2. saat ≥155 mg/dl değerlerinden 2 veya daha fazlasının pozitif olması ile GDM tanısı konmasını önermekteydi. En son NIH konsensusuna dayanarak ADA, GDM tanısı için önerilerini kısmen değiştirmiştir. Yüksek riskli kadınların pregestasyonel diyabet için ilk prenatal vizitte HbA1c, açlık veya randomize bakılan plazma glukozu ile ya da 75

gr OGTT ile taranmasını; HbA1c  $\geq$  %6,5, APG  $\geq$ 126 mg/dl veya randomize plazma glukozu  $\geq$ 200 mg/dl ya da 75 gr OGTT'de 2.saat glukozu  $\geq$ 200 mg/dl ise aşikar diyabet tanısı konmasını önermektedir. Bu başlangıç taramasının negatif olması durumunda ise 24-28.gebelik haftaları arasında 75gr OGTT'nin tekrar edilmesini ve tanı için IADPSG kriterlerinin kullanılmasını desteklemektedir. Tüm gebelere 24-28. haftalar arasında iki ya da bir basamaklı yaklaşımla tarama yapılmasını desteklerken her iki yaklaşımın birbirine üstünlüğünü gösteren verilerin yetersiz olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte ADA tek basamaklı yaklaşımda IADPSG kriterlerinin kullanılması durumunda prevalansın %5-6'dan %15-20'ye yükseleceğini tahmin etmektedir (69).

50 gr glukoz yükleme testi için eşik değer son dönemde bildirilen çeşitli sensitivite ve spesifite raporları ile 130 mg/dl' den 140 gr/dl olarak değiştirilmiştir, ancak bir sınır değer diğerlerine kıyasla net bir üstünlüğünü destekleyen randomize kontrollü çalışmalar yoktur. İdeal bir sınır değer belirlemek için gebelik sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir, buna rağmen 140 mg/dl eşik değeri son zamanlarda kabul görmektedir. Ancak ACOG eşik değer olarak 135 mg/dl'yi kullanmaktadır (1,69). Daha yüksek bir eşik değer kullanılması (140 mg/dl) kötü gebelik sonuçları açısından daha yüksek riskli kadınları belirleyebileceği, yanlış pozitif tarama sonucu ve gereksiz 100 gr OGTT uygulama oranını azaltabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte genellikle GDM tanı ve tarama sürecine bağlı maternal stresin ve anksiyetenin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70,71). Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde tanı için 3 saatlik OGTT ihtiyacı % 10-15 oranında iken sensitivite % 80'dir. Buna bağlı olarak olguların yaklaşık % 20'sinin tanısı gözden kaçmaktadır. Eşik değer 130 mg/dl alındığında sensitivite %10 artacak fakat 3 saatlik OGTT uygulama oranını % 14'ten % 23'e çıkararak maliyet artacaktır (13).

Tablo 7'de iki basamaklı yaklaşımda 100 gr -3 saatlik OGTT için Ulusal Diyabet Veri Grubu ve Carpenter-Coustan tarafından oluşturulan tanısal eşik değerler gösterilmiştir. Bu eşik değerlerden en az iki değer karşılanması veya aşılması durumunda GDM tanısı konması önerilmektedir. Carpenter-Coustan tarafından oluşturulan tanısal eşik değerler daha düşük olup, bu eşik değerler kullanıldığında daha yüksek GDM tanı oranı ile sonuçlanmıştır. ACOG kesin karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği nedeniyle 3 saatlik OGTT tanı kriterlerinin biri diğerine üstün olarak önerilemeyeceğini ifade etmektedir. 26000' den fazla kadında iki kriteri

karşılaştıran kesitsel çalışmada, Carpenter-Caustan tanı kriterlerinin kullanımı ile GDM tanısının yaklaşık %50 (%3,2' den %4,8) arttığı gösterilmiştir (72).

Tablo 7. 3 saatlik-100 gr OGTT ile GDM tanısı için kriterler ve eşik değerler

Yaklaşım	Kriterler	Açlık (mg/dl)	1.saat (mg/dl)	2.saat (mg/dl)	3.saat (mg/dl)
İki basamaklı yaklaşım* (100gr yükleme)	Carpenter- Cousatan	95 (5.3 mmol/l)	180 (10.0 mmol/l)	155 (8.6 mmol/l)	140 (7.8mmol/l)
	NDDG	105 (5.8 mmol/l)	190 (10.6 mmol/l)	165 (9.2 mmol/l)	145 (8.0 mmol/l)

\*2 veya daha fazla pozitif değer olması ile GDM tanısı konmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ise ilk prenatal vizitten itibaren risk değerlendirmesi yapılmasını, aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerin öncelikle açlık plazma glukoz değerlerine bakılmasını; APG  $\geq 126$  mg/dl üzerinde ise HbA1c değerine bakılmasını, HbA1c  $\geq 6,5$  ise pregestasyonel DM tanısı konmasını ve bu hastaların pregestasyonel diyabet gibi takip ve tedavi edilmesini önermektedir. GDM için yüksek risk grupları:

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet olmasıdır.

Bu yüksek riskli hastalarda açlık plazma glukozu nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) bulunsa bile, diyabet araştırmasının 75 gr-2 saatlik OGTT ile gebe olmayanlardaki gibi yapılmasını ve yorumlanmasını, test negatif ise daha sonraki trimesterlerde testin tekrar edilmesini önermektedir. Bununla birlikte fetal makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak, ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında GDM taraması yapılmasını önermektedir (73).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarama testinde 50 gr glukoz yüklemesi sonrası 1.saat plazma glukozu 140-180 mg/dl bulunan kadınlara kesin tanı konulmak üzere 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir. 75 gr -2 saatlik OGTT'de tanı kriterleri olarak ADA kriterlerinin kullanılmasını



nedenle açlık glukoz düzeyleri tek başına medikal tedavi ihtiyacının belirleyici değildir. Gestasyonel diyabetli kadınların kan glukoz monitorizasyonu için açlık ve tokluk glukoz ölçümlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, GDM yönetimi için postprandial 1. saat glukoz ölçümünün kullanılması ile daha iyi glisemik kontrol sağlandığı gösterilmiştir;

dolayısıyla daha düşük LGA infant insidansı ve baş-pelvis uyumsuzluğu nedeniyle daha düşük sezeryanla doğum oranları saptanmıştır (74).

Gestasyonel diyabette tokluk kan glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla postprandial 1. veya 2. saat glukoz düzeyleri kullanılabilir, ancak bugüne kadar bu yaklaşımların birbirine üstünlüğü hiçbir çalışmada gösterilmemiştir (75,76). İdeal glisemik hedefleri belirlemek için randomize kontrollü çalışmalar yoktur. ADA ve ACOG her ikisi de makrozomi riskini azaltmak glisemik hedef olarak postprandial 1.saat için 140 mg/dl ve 2. saat için 120 mg/dl eşik değerlerini kabul etmektedir (1,69).

GDM'li kadınlarda diyet tedavisinin amacı normoglisemi elde etmek, ketoasidozu önlemek, uygun kilo alımı sağlamak ve fetal iyilik haline katkıda bulunmaktır. ACOG tüm GDM'li hastalar için diyetisyen tarafından bireylerin vücut kilo indekslerine uygun nutrisyonel destek planı verilmesini, günlük kalori ihtiyacının hastanın vücut ağırlığına göre obez (BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) hastalarda 24 kcal/kg, obez olmayan hastalarda ilk trimesterde 30 kcal/kg, ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg olarak hesaplanmasını önermektedir (1). Klinisyen ayrıca hastaları kalorik pay, karbonhidrat alımı, kalori dağılımı konusunda bilgilendirmelidir.

Gebelikte diyet %50-60 karbonhidrat içeriyorsa sıklıkla aşırı kilo alımı ve postprandial hiperglisemi ile sonuçlanır. Bu nedenle karbonhidrat alımı kaloringin %33-40'ı ile sınırlandırılmalı, kalan kalori %20 protein ve %40 yağ olacak şekilde ikisi arasında bölünmelidir. Postprandial hiperglisemi yapma ihtimali daha düşük olduğundan diyetinde kompleks karbonhidratlar basit karbonhidratlara tercih edilmelidir (77). Pratikte, glukoz alımının dağıtılması ve postprandial glukoz dalgalanmalarını önlemek için 3 ana yemek ve 2 ara öğün önerilmektedir.

Gebe olmayan diyabetik erişkinlerde egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin kan glukoz düzeylerine etkisini araştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma

olmasına rağmen, GDM'li kadınlarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu küçük gruplar üzerinde yapılmış, glukoz düzeylerinde etkilenmeyi göstermek için yetersiz çalışmalardır (78). Gestasyonel diyabetli aşırı kilolu ve obez kadınlarda egzersizin glisemik kontrolü etkileyebileceği, kilo vermeyi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı bu kadınlar için ılımlı egzersiz programları önerilmektedir (1).

Diyet ve egzersize rağmen hedef glukoz düzeyleri elde edilemediğinde medikal tedavi önerilmektedir. Buna rağmen klinisyenlerin hangi sınır değerlerde medikal tedavi başlaması gerektiğini gösteren kesin bir kanıt yoktur (79). Gestasyonel diyabette medikal tedavi başlanması gerektiğinde insülin ve oral antiyabetik ilaçların eşdeğer etkinlikte olduğu, her ikisinin de uygun bir ilk basamak tedavi olabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır. Buna rağmen insülin, diyet tedavisine yanıt vermeyen olgularda GDM yönetimi için standart tedavi olarak kabul edilmektedir (1).

İnsülin büyük molekül ağırlığı nedeniyle plasentadan geçmez ve böylece sıkı metabolik kontrol elde edilebilir. Geleneksel olarak diyet tedavisine rağmen açlık plazma glukozu 95 mg/dl'nin üzerinde, 1.saat plazma glukozu  $\geq 140$  mg/dl ya da 2.saat plazma glukozu  $\geq 120$  mg/dl ise tedaviye insülin eklenmektedir. İnsülinin başlangıç dozu, bölünmüş dozlarda, günlük 0.7-1.0 ünite/kg olmalıdır (1). Ancak kan glukoz düzeyleri çok yüksek olmayan hastalarda daha düşük dozlar ile tedaviye başlanabilir. Açlık ve tokluk hiperglisemisi birlikte bulunan olgularda, orta ve kısa etkili insülinlerin çoklu doz rejimi tekli veya ikili olarak kullanılabilir. Açlık plazma glukozu 120 mg/dl ve 1.saat plazma glukozu 200 mg/dl üzerinde ise 0.7 IU/kg/gün iki doz karışım (kısa etkili + NPH) insülin başlanabilir. Başlangıç dozuna bakmaksızın ardışık doz ayarlaması günün bölünmüş saatlerinde kan glukoz düzeyleri esas alınarak yapılmalıdır. Gebelikte insülinin insülin lispro ve insülin aspartatı içeren analogları kullanılabilir, bu insülin tipleri de plasentadan geçmemektedir. İnsülin lispro kristalize insülininden daha hızlı bir etkiye sahip olup postprandial glukoz konsantrasyonlarının düzeltilmesinde daha uygun olabilir (1).

GDM'li kadınlarda oral antidiyabetiklerin kullanımı (gliburid ve metformin gibi) ile ilgili bilgiler artmaktadır; buna rağmen oral diyabetiklerin bu endikasyonla kullanımı için FDA onayı henüz yoktur (1). Metformin primer olarak pregestasyonel diyabetli, polikistik over sendromlu ve infertil kadınlarda kullanılmaktadır. Pregestasyonel

diyabetin tedavisinde metformine gebelik boyunca devam edilir ve tedavi rejimine uygun olarak insülin eklenir. Polikistik over sendromlu kadınlarda metformine ilk trimesterin sonuna kadar devam edilir, metforminin bu şekilde kullanımı ilk trimester kayıplarını içeren kötü gebelik sonuçlarını azaltmaktadır (80). Geniş kapsamlı randomize kontrollü bir çalışmada, GDM'li 751 kadına metformin ya da insülin tedavisi verilmiş; neonatal hipoglisemi, respiratuvar distres, fototerapi gereksinimi, doğum travması, prematürite ve düşük apgar skorunu içeren perinatal sonuçlarda benzer oranlar elde edilmiştir. Ancak metformin tedavisi için randomize edilen kadınların yarısında glisemik kontrol elde etmek için insülin ilavesi gerekmiştir (81). Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise gliburid ile metformin kıyaslanmış; yeterli glisemik kontrolü sağlamada gliburidin metformine üstün olduğu gösterilmiştir. Gliburid alanların % 16' sında, metformin alanların ise %35' inde glisemik kontrol elde etmek için insülin ilavesi gerekmiştir (82).

Oral antidiyabetiklerle yapılan randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda güncel kanıtlar, oral antiyabetik ajan kullananlar ve insülin kullananlar arasında maternal glukoz seviyelerinde ciddi anlamda fark olmadığını göstermektedir (83). Bununla birlikte oral antidiyabetiklerin gebelik sürecinde güvenilirliği hakkında endişeler mevcut olup, umbilikal kord kanı analizini kullanan randomize kontrollü bir çalışmada gliburid kullanan gebelerde umbilikal kordda gliburid tespit edilmemiştir. Buna rağmen gliburidin plasentayı geçtiği rapor edilmiştir (84). Güncel veriler maternal ve neonatal sağlık üzerine gebelik süresince oral antidiyabetik tedavinin kısa dönem kötü etkilerinin olmadığını göstermiş ancak uzun dönem sonuçlar henüz çalışılmamıştır. Bu nedenle GDM ve diyabetik gebeliklerin tedavisinde güncel yaklaşım insülinin tercih edilmesidir (85).

#### **2.1.10. Antepartum değerlendirme ve doğum**

Pregestasyonel diyabetli hastalar için ACOG antepartum fetal testleri önermektedir. Çünkü pregestasyonel diyabetli hastalarda artmış fetal anomali riski suboptimal glisemik kontrol ile ilişkilidir. Bundan dolayı, kötü glisemik kontrollü GDM'li kadınlar için yakın fetal izlem faydalı olabilmektedir. Spesifik antepartum test sıklığı yerel pratiğe uygun olarak seçilebilir. İnsülin kullanmayan, kan şekerleri regüle ve başka perinatal risk faktörü bulunmayan gebeler için öneri antepartum testlerin gerekliliği konusunda yeterli delil yoktur şeklindedir. Ayrıca iyi glisemik kontrollü

maternal veya fetal komplikasyon gelişmeyen gebelerin 40. gebelik haftasından önce rutin doğurtulması önerilmemektedir (1). İnsülin kullanan gebelerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonu yapılan ve spontan doğumun beklendiği gruplar arasında LGA bebek oranı, spontan doğumun beklendiği grupta % 10'a karşı % 23 oranında daha fazla bulunurken; omuz distosisi ve sezeryan oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (86).

Bir kohort çalışmasının çeşitli zamanlarda yapılan serilerinde, insülin kullanan GDM'li kadınlar için 38-39. haftada doğum indüksiyonu ile düzenli kontrollerle bekleme yönetimi sonuçları karşılaştırılmış; fetusta makrozomi görülme ve sezeryan ile doğum oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat indüksiyon grubunda omuz distosisi % 1,4 oranında görülmesine rağmen, bekleme grubunda 40. hafta sonrasında % 10 omuz distosisi izlenmiştir (87). Bundan dolayı 39. haftadan sonra doğum önerilen iyi kontrollü pregestasyonel diyabetlilerin aksine diyet ve egzersizle ya da medikal tedavi ile kontrollü gestasyonel diyabetli kadınlarda doğumun zamanlamasına ilişkin kanıta dayalı öneriler yapılamamaktadır (88).

Makrozomi beklenen olgularda doğum travması riskini azaltmak için sezeryan ile doğumun gerekli olduğunu gösteren yeterli veri yoktur. Makrozomi GDM'li kadınlarda oldukça yaygındır ve omuz distosisi aynı kilodaki diyabetik olmayan gebeliklere göre diyabetik gebeliklerde daha fazla görülmektedir (89). Tahmini doğum ağırlığı 4500 gr beklenen gebelerde ACOG sezeryan düşünülebileceğini, tahmini doğum ağırlığı 4000-4500 gr arasında beklenen gebelerde ise hastanın önceki gebelik öyküsü, klinik pelvimetri ve gebeliğin seyri göz önüne alınarak doğum şeklinin belirlenmesini önermektedir (90). Bu nedenle GDM'li kadınlarda doğum öncesi makrozomiyi değerlendirmek için 3. trimester sonunda ultrasonografi veya klinik değerlendirme obstetrisyenler tarafından mutlaka yapılmalıdır.

Fetusa ve anneye ait komplikasyon riskinin minimuma indirilmesi için pregestasyonel ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda takip ve tedavi protokollerine uyulması gereklidir. TEMD kılavuzuna göre komplike olmamış diyabetik gebede takip ve tedavi ilkeleri Tablo 9' da özetlenmiştir (73).

Tablo 8. Komplikasyonsuz diyabetik gebede takip ve tedavi ilkeleri\*

<b>Takip</b>	<p><b>White klas B-C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Günde 4-7 kez evde plazma glukoz izlemi yapılır.</li> <li>• 34. haftaya kadar 2 haftada bir, 34. haftadan sonra haftada bir kontrol edilir.</li> <li>• 20. haftada 2. düzey ultrasonografi yapılır, sonra 4-6 haftada bir tekrarlanır.</li> <li>• 2 ayda bir HbA1c kontrolü yapılır.</li> <li>• Fetal hareketler güncel kılavuzlara uygun aralıklarla değerlendirilir.</li> <li>• 32.-34. haftada non-stres test uygulanır.</li> <li>• Her trimesterde göz dibi muayenesi yapılır.</li> <li>• Her trimesterde 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ölçülür.</li> </ul> <p><b>Klas D-F-R</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yukarıdakilere ilave olarak her trimesterde EKG, ürik asit, transaminazlar, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri ölçülür.</li> </ul>
<b>İnsülin tedavisi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregestasyonel (tip 1 ve tip 2) diyabetliler ile APG &gt;95 mg/dl, 1.st PG &gt;140 mg/dl ve 2.st PG &gt;120 mg/dl olan GDM olgularında bazal-bolus insülin tedavi rejimi uygulanır.</li> <li>• Günde 4 doz: Yemek öncelerinde günde 3 kez regüler ve gece NPH insülin verilir. Kontrol sağlanamayan hastalarda NPH iki dozda (sabah ve akşam veya öğle ve gece) verilebilir.</li> </ul>
<b>Doğum zamanı</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• White A ve B’de, glisemi regülasyonu iyi ise ≤42. haftada</li> <li>• White C-F-R’de miadında veya pulmoner matürasyon tamamlanmışsa</li> </ul>
<b>Doğum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazma glukoz düzeyine göre glukoz, insülin, potasyum infüzyonu yapılır gerekirse %0.9 NaCl infüzyonu uygulanır.</li> </ul>

\*2014 TEMD Diyabet Kılavuzundan alınmıştır.

### 2.1.11. İntrapartum yönetim

Pregestasyonel diyabeti olan hastalarda olduğu gibi GDM’li hastalarda da intrapartum yönetimin amacı, maternal hiperglisemiden kaçınmak ve doğum sonrası neonatal hipoglisemi riskini minimuma indirmektir. Tüm hastalara Ringer solüsyonu veya bir kristaloid çözelti içerisinde %5 dekstroz ile glukoz infüzyonu sağlanır. Hasta daha fazlasına ihtiyaç duymadığı takdirde infüzyon hızı 125 ml/saat olmalıdır. Doğumun erken döneminde her 2-4 saat, aktif dönemde ise 1-2 saatlik aralıklarla hasta başı glukoz takibi yapılmalıdır. Hastanelerin intravenöz sıvı uygulama protokollerine göre insülin bağımlı hastalar sıklıkla 250 ml salin içerisinde 25 U (0,1 ünite/ml) sürekli infüzyon şeklinde regüler insülin almalıdır. Kapiller glukoz

düzeyine göre çoğu hasta yaklaşık 0,5-2 U/saat dozunda insüline ihtiyaç duymaktadır.

Doğum indüksiyonu için servikal olgunlaşma endikasyonu varsa, diyabetik olmayan gebelerdeki gibi uygulama yapılabilir. Sürekli elektronik fetal monitorizasyon yapılmalıdır. Fetal iyilik hali gözlenemiyorsa genellikle sezeryan ile acil doğum endikasyonu vardır. Eğer makrozomi şüphesi varsa operatif vajinal doğum üzerinde dikkatle düşünülmesi gerekmektedir. Artmış omuz distosisi riski olduğundan doğumda gerekli personel, obstetrik anestezi ve neonatal resüsitasyon yapabilecek personel mutlaka doğum salonunda bulunmalıdır.

Pregestasyonel veya gestasyonel diyabeti olan hastalarda eğer mükerrer sezeryan ya da doğum dışı bir elektif cerrahi planlanmışsa, mümkünse sabah erken bir saatte yapılmalıdır. Hasta insülin veya oral antidiyabetik dozunu ameliyattan önceki akşam almalı, sabah dozunu ise almamalıdır. Ameliyat sabahı kan glukoz düzeyi takip edilmeli ve bazal insülin ihtiyacı glukoz düzeyi 69-120 mg/dl arasında olacak şekilde sürekli intravenöz infüzyon ile ayarlanmalıdır (19).

### **2.1.12. Postpartum takip**

Doğumun gerçekleşmesiyle birlikte insülin ihtiyacı azalacaktır. Tedavi gebelik öncesi dozlar göz önüne alınarak yeniden düzenlenir. Laktasyon mümkün olan en kısa zamanda başlatılmalı ve günlük enerji ihtiyacında kalori hesabı kapsamı 50 gr/gün artırılmalıdır. Pregestasyonel tip 2 diyabetliler ve doğum sonrasında gerilemeyen GDM olguları dahil, tüm diyabetli kadınlarda diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı düzenlemelerinin yetersiz kalması durumunda, laktasyon sürdüğü müddetçe insülin tedavisine devam edilmelidir (1).

Gestasyonel diyabetteki karbonhidrat intoleransı doğumdan sonra sıklıkla düzelmesine rağmen etkilenen kadınların üçte bir kadarı postpartum taramada diyabet veya bozulmuş glukoz toleransına sahiptirler. Ayrıca bu kadınlarda yaşamın ileri döneminde %15-50 oranında Tip 2 diyabet gelişebileceği tahmin edilmektedir (91,92). GDM öyküsü olan kadınlarda olmayanlara kıyasla tip 2 diyabet riski 7 kat artmıştır (93). GDM'li tüm kadınlara postpartum 6-12. haftada açlık plazma glukoz düzeyi bakılması ya da 75 gr OGTT ile tarama yapılması önerilmektedir (94). Açlık plazma glukoz testi daha kolay uygulanabilir olmasına rağmen, anormal glukoz

metabolizmasının diğer formlarını tespit etmek için testin duyarlılığı yetersizdir. Bu nedenle 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı'nda GDM'li kadınlara postpartum 6-12. haftada 75 gr OGTT yapılması önerilmiştir. 75 gr OGTT'de APG  $\geq 126$  mg/dl, 2. saat PG  $\geq 200$  mg/dl ise aşikar diyabet tanısı konmasını ve tedavi başlanmasını önermektedir. Buna rağmen APG 100-125 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glukozu, 2.saat PG 140-199 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilmeli; bu kadınlara diyabet insidansını azaltmak için yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse farmakolojik müdahale önerilmelidir. ADA gestasyonel diyabetten etkilenmiş gebeliği olup postpartum taramada sonuçları normal olan kadınlara en az her 3 yılda bir 75 gr OGTT ile test tekrarını önermektedir (18). Gebeliklerinde tekrarlayan GDM olan kadınlar için daha sık tarama gebelik öncesi anormal glukoz metabolizmasının tespit edilmesi ve prekonsepsiyonel glukoz kontrolü için olanak sağlamaktadır (66).

Bu bilgilere dayanarak çalışmada amacımız 75 gr OGTT ile ADA'nın önerdiği eski kriterlere ve IADPSG'nin önerdiği yeni kriterlere göre GDM prevalans farkını, HbA1c'nin GDM tanısındaki yerini, eski ve yeni kriterlere göre insülin ihtiyacı olan hasta sayısını ortaya koymaktır.

Tablo 9. 2 saatlik-75 gr OGTT eski ve yeni tanı kriterleri

<b>Kriterler</b>	<b>Eski (ADA) kriterleri</b> (en az 2 değer pozitif) (mg/dl)	<b>Yeni (IADPSG) kriterleri</b> (en az 1 değer pozitif) (mg/dl)
<b>Açlık</b>	<b>95</b> (5.3 mmol/l)	<b>92</b> (5.1 mmol/l)
<b>1.saat</b>	<b>180</b> (10.0 mmol/l)	<b>180</b> (10.0 mmol/l)
<b>2.saat</b>	<b>155</b> (8.6 mmol/l)	<b>153</b> (8.5 mmol/l)

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğinde Mart 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2012/110 karar nolu Klinik Araştırma Etik Kurulu onayı ve TTU-2013-4301 proje kodlu Bilimsel Araştırma Proje Birimi desteği ile yapıldı. Bu tarih aralığında polikliniğimizde takipte olan veya yeni başvuran 24-28 hafta arası gebeliği olan kadınlar GDM taraması yapılmak üzere çalışmaya dahil edildi. Aşağıdaki özellikleri taşıyan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

- Bilinen diyabeti olanlar
- APG  $\geq 126$  mg/dl olanlar
- Daha önce yapılan 75 gr OGTT'de 2.saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olanlar
- HbA1c  $\geq 6,5$  olanlar
- Eşlik eden endokrinopatisi ( Adrenal yetmezlik, Cushing sendromu vs.) olanlar
- Karbonhidrat metabolizması üzerine etkili ilaç kullanımı (steroid vs.) olanlar

Çalışmaya dahil edilen gebelere GDM taraması için 24-28. gebelik haftaları arasında diyet önerilmeksizin, gece 24:00' ten itibaren aç olarak sabah 08.00'de gebe polikliniğe başvurmaları önerildi. Bu gebelerden öncelikle yaş, boy, kilo, BMI, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, gebelik şekli (doğal gebelik ya da tedavi gebeliği), ailede DM öyküsü, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, önceki gebeliklerdeki GDM öyküsü ve doğum ağırlıklarını kapsayan ayrıntılı anamnez alındı. Gönüllü onam formu alınarak venöz kan almak için küçük bir polietilen

kateter antekübital vene yerleştirildi. Tüm gebelerden -15. dakika glukoz, insülin ve HbA1c değerleri çalışılmak üzere 6 cc venöz kan örneği alındı. 15 dk sonra 75 gr glukoz bir bardak suyla hemşire gözetiminde içirilerek 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz, insülin çalışılmak üzere 4'er cc venöz kan örneği alındı. Glukoz çalışılmak üzere alınan biyokimya tüpleri ve HbA1c çalışılmak üzere alınan EDTA'lı tüp bekletilmeksizin Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarına ulaştırılarak Archtect 16000 ve 8000 Biyokimya Cihazı (Abbott ) ile çalışıldı. İnsülin çalışılmak üzere alınan biyokimya tüpleri santrifüj edilerek serum kısmı eppendorf tüplerine aktarıldı ve -80 C'de saklandı. Biriken numuneler 6 ayda bir İmmulite 2000 Hormon Cihazı (Simens ) ile çalışıldı. Test sonuçları hastalara telefonla bildirilerek testin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla ilk test sonucu dikkate alınmaksızın tüm gebeler (önceden tanı almamış aşikar diyabeti olan test sırasında ketoasidoza giren bir hasta hariç) ikinci test için 2 hafta sonra tekrar çağırıldı. İkinci testi kabul eden, bu haftalar arasında preterm doğum yapmayan hastalara 75 gr glukoz ile test tekrarı yapıldı. İkinci testte hastalardan 0, 60, 120. dakikalarda sadece glukoz çalışılmak üzere 2 cc venöz kan örneği alındı ve aynı şekilde bekletilmeden çalışıldı. Her iki testte eski ya da yeni kriterlere göre GDM saptanan gebeler tedavi planı için endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Tüm hastalara öncelikle diyet tedavisi başlandı. Hastalardan 2 hafta süresince açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerini ölçerek not etmeleri istendi. İki haftanın sonunda açlık plazma glukozu  $\geq 105$  mg/dl veya 1. saat tokluk plazma glukozu  $\geq 140$  mg/dl olan gebelere insülin tedavisi başlandı.

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, New York, ABD: IBM Corp.) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistik olarak birim sayısı (n), yüzde (%), medyan (min-max) değerleri verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin önce-sonra dağılımları arasındaki uyum McNemar Analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 320 gebenin demografik özellikleri Tablo 10' da gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi gebelik yaşı ortalaması  $29\pm 6,1$ (yıl) olup, 35 yaş ve üzerinde 61 gebelik (%19,1), 35 yaş altında 259 gebelik (%80,9) mevcuttu. Gebelerin boy için ortalaması  $161\pm 5,8$  (cm), kilo ortalaması  $72,4\pm 13,5$ (kg) idi. Vücut kitle indeksi ortalaması  $28\pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> olup 94 gebenin (% 29,4) BMI 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde, 226 gebenin (%69,6) BMI 30 kg/m<sup>2</sup>'nin altındaydı. Doğum sayısı 3 ve üzerinde olan 29 gebe (%9,1), 3'ün altında olan 291 gebe (%90,9) mevcuttu. Gebeliklerin 310'u (%96,9) doğal gebelik iken 10 tanesi (%3,1) IVF gebelikti. Çalışmada ailesinde diyabet öyküsü olan 78 gebe (%24,4), önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olan 15 gebe (%4,7), makrozomik doğum öyküsü olan 27 gebe (%8,4), sigara kullanan 11 gebe (%3,4) ve karbonhidrat metabolizmasını etkilemeyen ilaç kullanımını olan 55 gebe (%17,2) mevcuttu.

Eski ve yeni kriterlere göre prevalans farkının karşılaştırıldığı bu çalışmada ilk teste eski kriterlere (ADA kriterlerine) göre 29 gebeye GDM tanısı kondu ve prevalans %9,1 olarak hesaplandı. Yeni kriterlere (IADPSG kriterlerine) göre ise 62 gebeye GDM tanısı kondu ve prevalans %19,4 olarak hesaplandı (Tablo 11). Ayrıca 0, 60, ve 120. dakikalarda plazma glukoz düzeyleri eşik değerleri aşan gebelerin sayı ve oranları da tabloda görülmektedir.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

		<i>Med(Min-Max)</i>		<i>Ort.±s.s./n-%</i>	
		29	17 - 44	29,0 ± 6,1	
<b>Yaş (yıl)</b>	< 35			259	80,9%
	≥ 35			61	19,1%
<b>Boy (cm)</b>		160	148 - 180	161,0 ± 5,8	
<b>Kilo (kg)</b>		70	46 - 139	72,4 ± 13,5	
		27	17 - 54	28,0 ± 5,4	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	< 30			226	70,6%
	≥ 30			94	29,4%
<b>Doğum sayısı</b>	< 3			291	90,9%
	≥ 3			29	9,1%
<b>Gebelik şekli</b>	Doğal			310	96,9%
	IVF			10	3,1%
<b>Ailede DM öyküsü</b>				78	24,4%
<b>Makrozomi*</b>				27	8,4%
<b>GDM öyküsü</b>				15	4,7%
<b>Sigara kullanımı</b>				11	3,4%
<b>İlaç kullanımı</b>				55	17,2%
		<i>AHT</i>		8	2,5%
		<i>TRT</i>		12	3,8%
		<i>AET</i>		11	3,4%
		<i>ACG</i>		13	4,1%
		<i>AHT+ACG</i>		3	0,9%
		<i>Diğer</i>		8	2,5%

\* 4000 gr ve üzeri doğum öyküsü **AHT**: Antihipertansif tedavi **TRT**: Tiroid replasman tedavisi **AET**: Anti -epileptik tedavi **ACG**: Antikoagulan tedavi

Tablo 11. Eski ve yeni kriterlere göre GDM prevalansları

		<i>n</i>	<i>%</i>
<b>Eski Kriterler*</b>	GDM-Yok	291	90,9%
	GDM-Var	29	<b>9,1%</b>
	<i>0.Dakika ≥95</i>	14	4,4%
	<i>60. Dakika ≥180</i>	44	13,8%
	<i>120. Dakika ≥155</i>	36	11,3%
<b>Yeni Kriterler**</b>	GDM-Yok	258	80,6%
	GDM-Var	62	<b>19,4%</b>
	<i>0.Dakika ≥92</i>	18	5,6%
	<i>60. Dakika ≥180</i>	44	13,8%
	<i>120. Dakika ≥153</i>	40	12,5%

\*2 ve üzeri değer pozitifliği \*\*1 ve üzeri değer pozitifliği

Eski kriterlere göre 35 yaş üstü, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ailesinde diyabet öyküsü, önceki gebeliklerinde GDM öyküsü ya da makrozomi öyküsü olan gebelerde ve IVF gebeliklerde GDM prevalansı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Buna rağmen GDM prevalansı ile doğum sayısı ( $\geq 3$ ), sigara ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 12).

Tablo 11. Eski kriterlere göre risk faktörlerinde GDM prevalansları

		Eski Kriterlere Göre GDM-Yok		Eski Kriterlere Göre GDM-Var		p
		n	%	n	%	
Yaş (yıl)	< 35	241	93,1%	18	6,9%	<b>0,007</b>
	$\geq 35$	50	82,0%	11	18,0%	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 30	213	94,2%	13	5,8%	<b>0,001</b>
	$\geq 30$	78	83,0%	16	17,0%	
Doğum sayısı	< 3	265	91,1%	26	8,9%	0,801
	$\geq 3$	26	89,7%	3	10,3%	
Gebelik şekli	Doğal	285	91,9%	25	8,1%	<b>0,008</b>
	IVF	6	60,0%	4	40,0%	
Ailede DM öyküsü	Yok	227	93,8%	15	6,2%	<b>0,002</b>
	Var	64	82,1%	14	17,9%	
Makrozomi*	Yok	272	92,8%	21	7,2%	<b>0,000</b>
	Var	19	70,4%	8	29,6%	
GDM öyküsü	Yok	283	92,8%	22	7,2%	<b>0,000</b>
	Var	8	53,3%	7	46,7%	
Sigara kullanımı	Yok	282	91,3%	27	8,7%	0,262
	Var	9	81,8%	2	18,2%	
İlaç kullanımı	Yok	241	90,9%	24	9,1%	0,994
	Var	50	90,9%	5	9,1%	
	AHT	8	100,0%	0	0,0%	
	TRT	11	91,7%	1	8,3%	
	Anti-EP	10	90,9%	1	9,1%	
	ACG	12	92,3%	1	7,7%	
	AHT+ACG	2	66,7%	1	33,3%	
	Diğer	7	87,5%	1	12,5%	

\* 4000 gr ve üzeri doğum öyküsü **AHT**: Antihipertansif tedavi **TRT**: Tiroid replasman tedavisi-**AET**: Antiepileptik tedavi **ACG**: Antikogulan tedavi

Yeni kritere göre ise GDM prevalansı ile yaş, vücut kitle indeksi, gebelik şekli, ailede DM öyküsü olması, önceki gebeliklerde GDM öyküsü ya da makrozomi öyküsü olması, sigara kullanımı ve ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Yeni kriterlere göre risk faktörlerinde GDM prevalansları

		Yeni Kriterlere Göre GDM-Yok		Yeni Kriterlere Göre GDM-Var		p
		n	%	n	%	
Yaş (yıl)	< 35	214	82,6%	45	17,4%	0,062
	≥35	44	72,1%	17	27,9%	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 30	188	83,2%	38	16,8%	0,072
	≥30	70	74,5%	24	25,5%	
Doğum sayısı	< 3	236	81,1%	55	18,9%	0,496
	≥3	22	75,9%	7	24,1%	
Gebelik şekli	Doğal	250	80,6%	60	19,4%	0,959
	IVF	8	80,0%	2	20,0%	
Ailede DM öyküsü	Yok	191	78,9%	51	21,1%	0,175
	Var	67	85,9%	11	14,1%	
Makrozomi*	Yok	233	79,5%	60	20,5%	0,100
	Var	25	92,6%	2	7,4%	
GDM öyküsü	Yok	244	80,0%	61	20,0%	0,202
	Var	14	93,3%	1	6,7%	
Sigara kullanımı	Yok	248	80,3%	61	19,7%	0,38
	Var	10	90,9%	1	9,1%	
İlaç kullanımı	Yok	217	81,9%	48	18,1%	0,210
	Var	41	74,5%	14	25,5%	
	AHT	4	50,0%	4	50,0%	
	TRT	11	91,7%	1	8,3%	
	Anti-EP	8	72,7%	3	27,3%	
	ACG	9	69,2%	4	30,8%	
	AHT+ACG	3	100,0%	0	0,0%	
	Diğer	6	75,0%	2	25,0%	

\* 4000 gr ve üzeri doğum öyküsü **AHT**: Antihipertansif tedavi **TRT**: Tiroid replasman tedavisi **AEP**: Antiepileptik tedavi **ACG**: Antikogulan tedavi

Ayrıca bağımsız bir değişken olarak vücut kitle indeksine göre GDM prevalanslarına baktığımızda eski kriterlere göre çok zayıf (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>) gebelerde prevalans %0 iken normal kilolu (BMI:18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) gebelerde %6 ve aşırı kilolu (BMI:25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) gebelerde %16' idi. Obezlerde ise GDM prevalansı klas 1 (BMI:30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) ve klas 2 (BMI:35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) obezlerde %30, klas 3 (BMI:≥40 kg/m<sup>2</sup>) obezlerde ise %37,6 olarak hesaplandı ve obezite ile GDM prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.05).

GDM için en bilinen risk faktörleri olan yaş ≥35 yıl, BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, ailede DM öyküsü, önceki gebeliklerde GDM ya da makrozomik bebek öyküsü, doğum sayısı ≥3, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan 163 gebeden 7 gebe

eski kriterlere göre, 19 gebe ise yeni kriterlere göre GDM tanısı aldı ve hiçbir risk faktörü olmayan bu gebelerde GDM prevalansı eski ve yeni kriterlere göre sırasıyla %4,2 ve %11,4 olarak hesaplandı. Bir risk faktörü, 2 risk faktörü, 3 ve daha fazla risk faktörü varlığında eski ve yeni kriterlere göre prevalanslar ise Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Risk faktörlerinin sayısı ile GDM ilişkisi

RF	Eski kriterlere göre		Yeni kriterler göre		GDM yok		Toplam
	GDM var		GDM var				
	n	%	n	%	n	%	n
0	7	4,2%	19	11,4%	146	45,6%	163
1	7	8,1%	16	18,5%	70	21,8%	86
2	10	23,8%	21	49,9%	21	13,1%	42
≥3	12	44,6%	18	66,0%	9	2,8%	27

RF: Risk faktörü

Yine bu çalışmada sadece APG 100- 126 mg/dl aralığında olan bozulmuş açlık glukozu olarak kabul edilen 12 gebe (%4,5) ve sadece 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl aralığında olan bozulmuş glukoz toleransı olarak kabul edilen 9 gebe (%2,8) mevcuttu.

75 gr OGTT’ nin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla ilk test uygulanan 320 gebeden 225 gebeye (%69,3) ikinci kez OGTT uygulandı. İkinci test uygulanamayan 95 gebe olup (%29,7) bunlardan 20 gebe 25-26. gebelik haftalarında preterm doğum yaptığı için (4’ü ağır preeklampsi ve HELLP sendromu nedeniyle erken sonlandırılan gebelikler), 2 gebe epilepsisi olması nedeniyle glukoz yükleme sırasında nöbet geçirdiği ve 1 gebe ilk test sırasında ketoasidoz komasına girdiği için bu gebelere ikinci test yapılamadı. Ayrıca 4 gebeye ulaşılamadı, 13 gebe ise test tekrarını kabul etmedi. İkinci kez OGTT yapılan 225 gebeden 18’inde eski kriterlere göre GDM saptanırken; yeni kriterlere göre 40 gebede GDM tespit edildi, prevalanslar sırasıyla %8 ve %18 olarak hesaplandı. Test tekrarı yapılan hastalarda 1 ve 2 testin karşılaştırması Tablo 14’ te gösterilmiştir.

Tablo 14. Birinci ve ikinci testin eski ve yeni kriterlere göre karşılaştırması

			İkinci ölçümde GDM		Değişim %	Uyum %	p
			Yok	Var			
Eski kriterler	İlk ölçümde GDM	Yok	199	8	7,1%	92,9%	1
		Var	8	10			
Yeni kriterler	İlk ölçümde GDM	Yok	143	34	33,8%	66,2%	0,422
		Var	42	6			

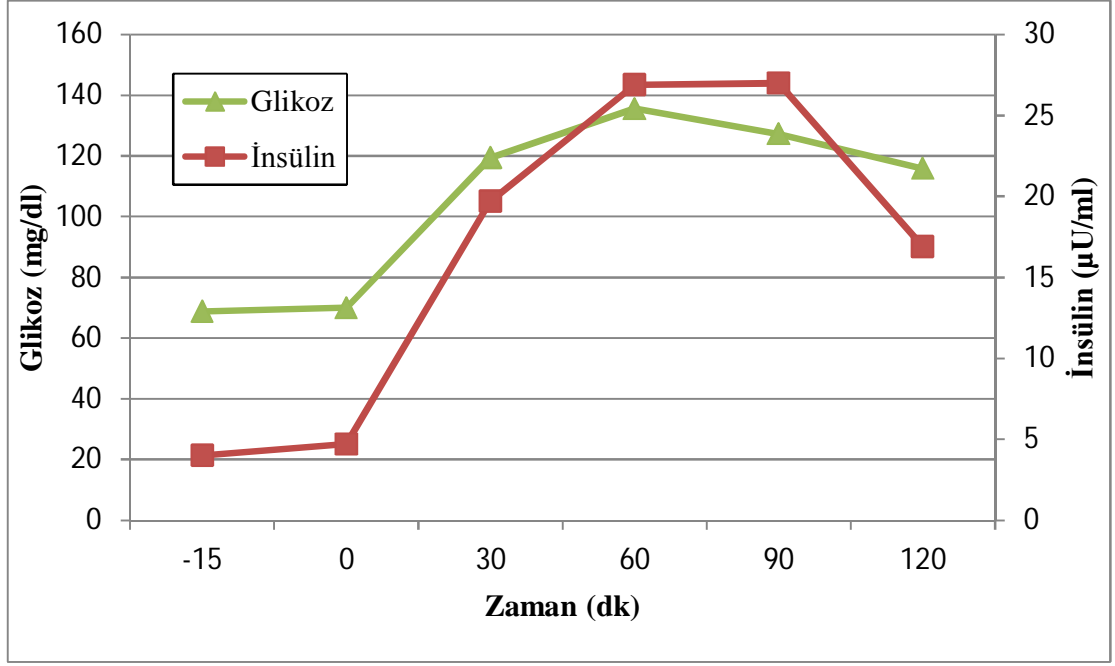
İlk teste eski kriterlere göre GDM tanısı alan 29 gebenin 10'unda (%40) ikinci testte eski kriterlere göre GDM tanısı teyit edilirken; 8 gebede (%27,5) GDM saptanmadı, 11 gebeye ise test tekrarı yapılamadı. Ancak ilk testte GDM saptanmayan 8 gebe (%4,8) ise 2. testte GDM tanısı aldı ve iki test arasındaki uyum eski kriterlere göre %92,9 olarak değerlendirildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yeni kriterlere göre ise ilk testte GDM tanısı alan 62 gebeden sadece 6 (%9,6) gebede 2.testte GDM tanısı teyid edilirken 42 gebede (%13,7) ise GDM tespit edilmedi. 14 gebeye ise test tekrarı yapılamadı. Bununla birlikte ilk testte GDM saptanmayan 34 (%15,1) gebe 2. testte GDM tanısı aldı. İki test arasındaki uyum yeni kriterlere göre %62 olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin glukoz ve insülin için eğrinin altında kalan alan (*AUC: Area under curve*) grafiklerine bakıldığında glukoz için eğrinin altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ); insülin için anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 15. Glukoz ve insülin için AUC değerleri

	AUC (OGTT)	AUC (insülin)
Mann-Whitney U	4938,5	719
Wilcoxon W	38608,5	890
Z	-4,399	-0,248
Asymp.Sig(2-tailed)	0	0,804

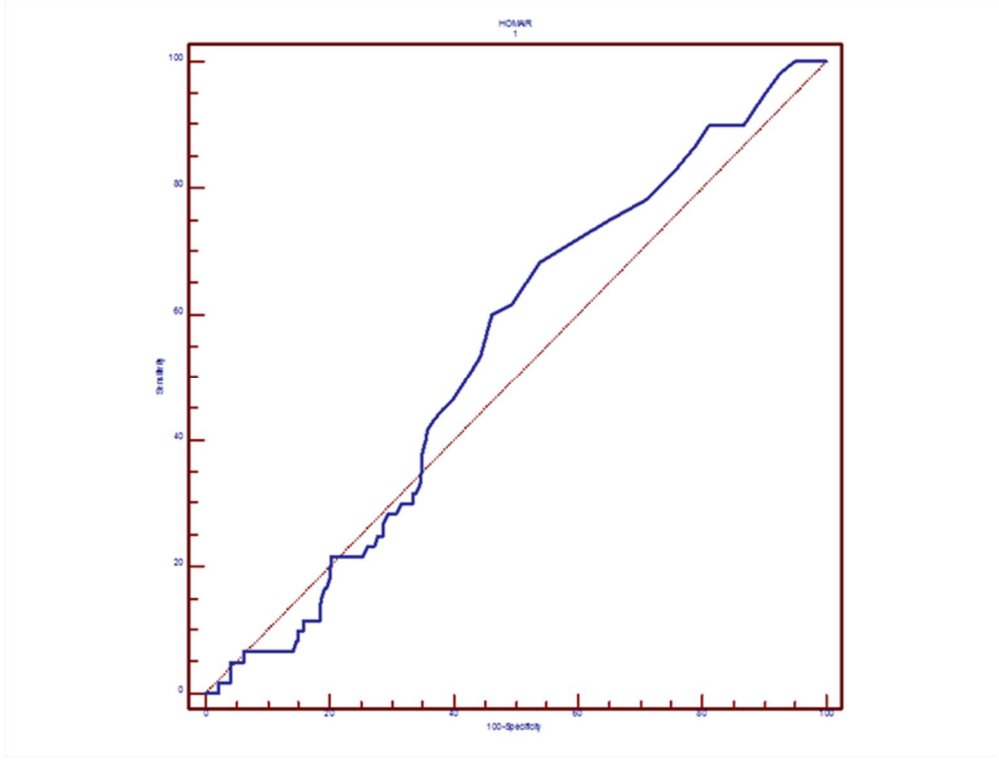
OGTT için  $p<0.0001$ olarak kabul edildi.



Şekil 2. Glukoz ve insülin için AUC grafiği

Bu çalışmada insülin rezistansı homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) ile değerlendirildi. HOMA-IR açlık glukoz ve insülin değerleri çarpımının sabit bir değere bölünmesiyle elde edilmektedir. [HOMA-IR: Açlık glukozu (mg/dl)× Açlık insülini (µU/ml) /405 veya Açlık glukozu (mmol/l)× Açlık insülini (µU/ml)/22,5]. Genellikle 3,2-3,9 üzerindeki değerler genellikle insülin direnci olarak kabul edilmektedir ancak Türk toplumu için sınır değer 2,5 olarak bulunmuştur (95). Buna göre bu çalışmada 15 gebede (%4,7) insülin rezistansı saptandı ve bunların sadece 3'ü GDM tanısı alan gruptaydı (%5). GDM tanısı alan ve almayan gebeler arasında insülin rezistansı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sensitivite ve spesifite hesaplamaları ROC (Receiver Operating Characteric) analizi ile insülin rezistansına dayanılarak yapıldı. Sensitivite %11,3, spesifite %45,9 olup ROC analizinde eğri altında kalan alan anlamlı değildi. Bu nedenle uygun bir kesim noktası belirlenemedi (Şekil 3).

Bu çalışmada ilk OGTT sırasında bakılan HbA1c değerlerinin ortalaması GDM olmayan grupta % 4,2 iken diyabetik grupta % 4,7 olarak saptandı ve gestasyonel diyabeti olanlar ile olmayanlar arasında HbA1c değerlerinde anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). Sadece 75 gr OGTT sırasında diyabetik ketoasidoza giren önceden tanı almamış aşikar diyabeti olan bir hastanın HbA1c düzeyi %8 olarak ölçüldü.



Şekil 3. İnsülin rezistansı için ROC eğrisi

Çalışmada eski kriterlere göre GDM tanısı alan 29 gebenin 6'sında (%20,6) ve sadece yeni kriterlere göre GDM tanısı alan 33 gebenin 1'inde (%3,03) diyet tedavisi ile kan şekerleri regüle edilemediği için insülin tedavisine ihtiyaç duyuldu.

## 5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabetin maternal ve fetal sağlık üzerine etkileri artan oranda ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen tanı metodları ve eşik değerler üzerinde uzun zamandır fikir birliği sağlanamamıştır. Otör kuruluşların yayınladığı kılavuzlar birbirinden oldukça farklıdır, rutin tarama için öneriler hepsinde değişmektedir. Sonuç olarak, GDM tanı ve taraması için evrensel bir uygulama henüz yoktur. Son zamanlarda yayımlanan HAPO çalışması ve ılımlı maternal hiperglisemi tedavisini değerlendiren iki randomize kontrollü çalışma, maternal hiperglisemi ve kötü perinatal sonuçlar arasındaki bağlantıyı değerlendirmeye çalışmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak IADPSG tarafından gebelikte diyabet tanı ve taraması için yeni bir kılavuz düzenlenmiştir. IADPSG kılavuzunun anahtar noktaları; evrensel olarak tüm gebelerin 24-28. gestasyonel haftalar arasında, yüksek riskli gebelerin ise pregestasyonel diyabet tanısı için ilk muayenede 75 gr glukoz-2 saatlik OGTT ile taranmasını ve GDM tanısı için bireysel olarak yeterli anormal bir açlık, 1.saat veya 2.saat plazma glukoz konsantrasyonlarını içermektedir (96).

Risk gruplarına göre taramayı tercih eden, aynı zamanda daha uygun maliyetli ve iyi tanımlanmış bir tarama aracı olarak 50 gr glukoz yükleme testini takiben, anormalse ise 100 gr OGTT'yi destekleyen IADPSG karşıtları vardır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği, IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek üzerine olan kötü sonuçları düzeltileceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek bu kriterlere karşı çıkmaktadır (13). Amerikan Diyabet Birliği yakın zamana kadar

klasik iki aşamalı tarama testini savunmakta iken, 2010 yılından itibaren GDM tanısı için DSÖ ve IADPSG gibi tek basamaklı yaklaşımın (75 gr-2 saatlik OGTT) kullanılmasını önermektedir. Ancak 75 gr-2 saatlik OGTT' de GDM tanısı için eşik değerlere ulaşan veya aşan en az 2 iki değer varlığını şart koşmaktadır; IADPSG ise tek değer yüksekliği ile GDM tanısı konulabileceği görüşündedir. Dünya Sağlık Örgütü ise GDM tanısı için tek basamaklı-75 gr OGTT kullanılmasını desteklemekte ancak açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya 2.saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olması halinde GDM tanısı konmasını önermektedir. Ayrıca 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl değerlerinin ise bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirilmesi ve bu gebelerin de GDM gibi takip ve tedavi edilmesi görüşündedir (97). İngiltere'de NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) Mart 2008'de güncellenmiş kılavuzunda, GDM tanısı için DSÖ kriterlerinin kullanılmasını desteklemektedir (98).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitü (NIH) uzmanları ise Mart 2013'te toplanan GDM tanısı için Uzlaşma Konferansı'ndan sonra yayınladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıt olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini önermişlerdir (13). 2013'te *Eunice Kennedy Shriver Çocuk Sağlığı Ulusal Enstitüsü* ve İnsan Gelişim Görüş Birliği gestasyonel diyabet tanısı üzerine yapılan konferansında GDM tanı ve taraması için 2 basamaklı yaklaşıma devam edilmesini desteklemiş; çünkü 2 saatlik OGTT kriterlerinin tanı için kullanımının maternal ve yenidoğan sonuçlarında klinik olarak önemli gelişmelere yol açacağına dair kanıt olmadığını, fakat sağlık harcamalarında ve iş yükünde anlamlı bir artışa yol açabileceğini ifade etmiştir (86). ACOG bu görüşü desteklemiş, GDM test yaklaşımı ve tanı kriterlerinin değiştirilmesinden önce değişikliğin sonuçlarının araştırılmasını önermiştir (1).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma tedavi edilmemiş gestasyonel diyabetli kadınlar ile diyabetik olmayan kadınların maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmiştir. İlk olarak 1999'da Bevier ve arkadaşları (99), 100 gr OGTT'si normal fakat 50 gr glukoz yükleme testi anormal olan hiperglisemik kadınlarda tedavi sonrası makrozomi insidansında azalma olduğunu göstermiştir. Eşik değerlerin altında maternal hipergliseminin maternal ve perinatal kötü sonuçları artırdığını ve bu kadınlarda tedavinin prenatal sonuçları etkilediğini öne sürmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalar gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisindeki sorulara ışık tutmaya çalışmıştır. İlk olarak 2005'te Avusturalyalı Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntoleransı Çalışma Grubu'nun (ACHOIS) ılımlı hiperglisemi tedavisi için randomize kontrollü çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada GDM için tanı kriterlerine ulaşmayan ancak 75 gr OGTT sonuçları 140-199 mg/dl arasında olan glukoz intoleranslı gebe kadınlarda, rutin bakım alan gruba kıyasla tedavi alan grupta perinatal ölüm, omuz distosisi, kemik fraktürü ve sinir hasarı gibi komplikasyonlarda azalma olduğu rapor edilmiştir (7). Bu çalışmayı takiben 2009'da Landon ve arkadaşları (86), 100 gr OGTT'de GDM tanısı için tanı kriterlerini karşılamayan ancak sınırdan plazma glukoz değerleri olan kadınlarda tedaviyi değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada tedavi ile makrozomi, omuz distosisi, sezeryan ile doğum ve hipertansif hastalıklarda azalma olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bu çalışmaların hiç biri tedavi edilmemiş maternal hiperglisemi ile artmış fetal ölüm riski arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır. Son olarak 2008' de yaklaşık 25.000 gebe kadın üzerinde yapılan prospektif, kör, çok uluslu HAPO çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışma diğer iki çalışmanın aksine maternal hiperglisemi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için değil, maternal glukoz konsantrasyonları ve kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkiye açıklık getirmek için yapılmıştır (96).

Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışmasının amacı: kötü perinatal sonuçlar için maternal glisemik eşik değerleri belirlemek, böylece GDM için kesin tanı kriterleri ve tedavi hedefleri konusunda fikir birliği oluşturmaktır. HAPO maternal glukoz seviyeleri ile LGA, preeklampsi ve primer sezeryan ile doğum arasında lineer bir ilişki göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada maternal hiperglisemi ile neonatal hiperglisemi, kord serum C-Peptid düzeyi, prematür doğum, neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve hiperbilirubinemi arasında da pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Maternal glukoz konsantrasyonlarındaki artış ile perinatal ölüm arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durum çalışmada perinatal ölüm oranlarını değerlendirmek için az sayıda perinatal ölüm olması ile açıklanmıştır (11).

HAPO çalışmasının yayınlanmasını takiben yeni kılavuz oluşturmak için gestasyonel diyabete odaklanmış bölgesel ve ulusal grupların temsilcilerinden oluşan uluslararası bir grup olan IADPSG kurulmuş ve IADPSG gestasyonel diyabet tanısı için yeni bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuz ile öncekiler arasında önemli farklılıklar mevcut

olup bunlardan birincisi, gebelik öncesi var olan diyabetin artan prevalansını gebelikte belirlemek yani aşikar diyabet tanısı için yüksek riskli kadınlara ilk muayenede randomize veya açlık plazma glukoz ölçümü ya da glikolize HbA1c bakılmasını, buna ek olarak, ilk muayenede plazma açlık glukozunun 92 mg/dl (5,1 mmol/l)-126 mg/dl (7,0 mmol/l) arasında olması durumunda GDM tanısı konmasını önermektedir. İkincisi ise diğer kılavuzların çoğu ile benzer olarak; diyabet tanısı olmayan tüm gebelerin gebeliğin 24-28. haftalar arasında 75 gr OGTT ile taranması görüşünü desteklemesine rağmen OGTT sonuçlarının yorumlanmasında önemli farklılıklar içermesidir. Dünya Sağlık Örgütü 75 gr OGTT’de GDM tanısı için açlık ( $\geq 126$  mg/dl) ve 2.saat (200 mg/dl) değerlerini kullanmakta iken IADPSG, GDM tanısı için 1. saat plazma glukoz değerlerindeki tanı için kullanabileceği görüşündedir. Ayrıca güncel ADA kılavuzunun aksine tek bir anormal glukoz değeri gestasyonel diyabet tanısı için yeterli kabul edilmektedir (96).

IADPSG seçilen eşik değerleri artmış vücut yağı, LGA ve kord serum C-peptid >90 persentil sonuçları için 1.75 risk oranı ile değerlendirmiş ve 75 gr OGTT’ de açlık glukoz düzeyi için 92 mg/dl, 1. saat glukoz düzeyi için 180 mg/dl ve 2. saat glukoz düzeyi için 153 mg/dl değerlerinden tek bir değer karşılandığı veya aşıldığında GDM tanısı konmasını önermiştir (11). ADA, 2015 kılavuzunda bu kriterler kullanıldığında GDM prevalansının %5-6’dan %15-20’ye yükseleceğini belirtmektedir. Bu çalışmada da ADA’nın beklentisi ile uyumlu olarak, yeni kriterlere (IADPSG kriterlerine) göre bu çalışmada GDM prevalansı %19,4 bulunurken, eski ADA kriterlerine göre prevalans %9,1 bulunmuştur. 75 gr OGTT ile taramayı destekleyen DSÖ kriterlerine göre ise prevalans %17 bulunmuştur. Prevalanslar arasındaki bu farklılıklar GDM tanısı için farklı eşik değerlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Eski ve yeni kriterlere göre prevalanslar arasındaki bu farklılık, IADPSG’ye göre kötü gebelik sonuçlarına sahip olabilecek yaklaşık %10 vakanın atlandığını ve tedavi edilmediğini göstermektedir. Bununla ilişkili olarak günümüzde hala bebek ölümü dahil diyabete bağlı maternal ve fetal komplikasyonlar sık görülmektedir.

Birleşik Devletler’de IADPSG kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalar pregestasyonel tip 2 DM ve GDM tanısının zamanında ve doğru olarak konulabileceğini, ancak diyabet tanısı alan kadınların sayısının yaklaşık üç katına çıkacağını göstermiştir. IADPSG kriterlerine göre GDM prevalansının yaklaşık %18 olduğu ve potansiyel olarak çoğu gebe kadın için maliyetin arttığı rapor edilmiştir

(100). Türkiye’de ise konu ile ilgili otorler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve sosyal sorunları arttırabileceğine işaret ederek; iki tanı yönteminin karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. TEMD kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar iki aşamalı, 50 gr glukoz yükleme ile tarama ve ardından 2 saatlik-75 gr ile OGTT ile tanı yaklaşımına devam edilmesini önermektedir. Ayrıca 2 saatlik-75 gr ile OGTT’de GDM tanısı için en az iki değerin pozitif olması gerektiğini vurgulamaktadır (73).

Türkiye Perinatoloji Derneği ACOG’un önerdiği, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerinde yaygın olarak kullanılan 50 gr glukoz yükleme ile tarama, tarama anormalse ardından 3 saatlik-100 gr OGTT ile tanı şeklinde iki basamaklı yaklaşımı önermektedir. Bu yaklaşıma göre yine Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2009’da yapılan GDM prevalans çalışmasında, GDM prevalansı NDGG kriterlerine göre %6,2, Carpenter-Coustan kriterlerine göre %11,4 olarak bulunmuştur (101). Aynı bölgede yapılan bu iki çalışmada prevalansın beklenenden yüksek bulunması bu bölgede GDM prevalansının artmış olduğunu göstermektedir. Bu durum beslenme alışkanlıklarına bağlı obezite prevalansının yüksek olması ve üniversite hastanesinin üçüncü basamak tedavi kuruluşu olması nedeniyle riskli gebelerin takibinin fazla olması ile açıklanabilir.

50 gr yükleme testi anormal olup 75 veya 100 gr OGTT tamamen normal olan ya da OGTT’de GDM tanı kriterlerini karşılamayan ancak yüksek plazma glukoz değerleri olan sınırdaki gestasyonel diyabet (*borderline gestational diabetes*) olarak adlandırılan hastalarda da kötü perinatal sonuçların görülebilmektedir. Bu konuda veriler yetersiz olmasına rağmen, Avustralya çalışmalarından elde edilen veriler her yıl %5,5-%8,8 arasında olan GDM’ye ek olarak tüm gebelerin %7 kadarında kriterleri karşılamayan hiperglisemi olduğu gösterilmiştir (102). Stamilio ve arkadaşları (103), 50 gr tarama testinin pozitif olmasının perinatal komplikasyonlar açısından tanı testlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve 50 gr glukoz yükleme testi anormal olan kadınların sık fetal monitorizasyon, nutrisyonel danışma veya diyet tedavisinden fayda görebileceğini belirtmiştir. Diğer taraftan IADPSG’nin diğer kılavuzlara göre GDM kriterlerini karşılamayan çeşitli derecelerde glukoz toleransı olan bu hastaları GDM olarak kabul etmesi GDM prevalansını arttırmakta ancak kötü perinatal sonuç insidansını azaltmaktadır.

Gestasyonel diyabetin tedavisi ile kötü perinatal sonuçlarda azalmayı gösteren prospektif verilerin yetersizliği göz önüne alındığında, GDM tedavisi ile ilgili az sayıda maliyet analizi gösterilmiştir. Bazı çalışmalar kötü sonuçlardaki azalmanın tanı ve tedavi maliyetlerini dengeleyebileceğini önermiştir. Daha önceki maliyet analizlerinde 1saatlik-50 gr GCT ile yapılan taramanın, 2 saatlik OGTT' den daha uygun maliyete sahip olduğu bulunmuştur; ancak bu çalışmalar gebelikte GDM taraması için DSÖ kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Ek olarak, bu çalışmalardan sonra yapılan iki randomize kontrollü çalışma ile hafif GDM tedavisinin kötü maternal ve prenatal sonuç riskini azalttığı; daha yeni bir çalışma ile de hafif GDM tedavisinin fetal makrozomi, omuz distosisi, sezeryan ile doğum ve hipertansif bozuklukları azalttığı ve böylece tedavi masraflarını azaltarak maliyeti dengelediği gösterilmiştir (7,85,104).

2012 yılında Birleşik Devletler' de ACOG' a göre güncel evrensel tarama olan 50 gr GCT' yi takiben 100 gr OGTT ile IADPSG kriterlerine göre 2 saatlik OGTT' nin maliyet analizi yapılmış; sonuç olarak 2 saatlik tarama ile preeklampsi, sezeryan ile doğum ve omuz distosisini içeren tüm maternal kötü sonuçların azaldığı, ek olarak makrozomi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve geçici brakial pleksus paralizisi gibi kötü neonatal sonuçların da azaldığı ancak kalıcı brakial pleksus paralizisine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bazal maliyet analiz sonuçları 2 saatlik OGTT ile taramanın 1 saatlik 50 gr GCT ile taramadan daha pahalı olduğunu göstermiştir. Bu analitik karar modeli GDM tedavi masrafı 2630 doların altında olduğu sürece ya da tedavi etkinliği beklenen etkinliğin en az %73,9'unu karşıladığı sürece yeni IADPSG kılavuzuna göre 2 saatlik taramanın daha uygun maliyetli olduğunu göstermiştir (100).

Kabul edilebilir maliyetin eşik değeri ülkenin ekonomik durumuna ve tarama için finansal kaynaklara bağlı olarak değişmektedir. Yine Avustralya'da iki büyük hastanede yapılan bir çalışmada GDM tanısı için yeni kriterler kullanıldığında iş yükünün yaklaşık % 30 arttığı rapor edilmiştir (13). 2009'da Birleşik Devletler' de yapılan bir maliyet analizinde IADPSG kılavuzu uygulanırsa GDM için yıllık harcamanın 636 milyon dolardan 2 milyar dolara yükseleceği tahmin edilmiştir (100). 2010 yılında yine iki basamaklı yaklaşımla yeni kriterlere göre tek basamaklı yaklaşımı karşılaştıran prospektif randomize kontrollü bir çalışmada diğer çalışmalarla zıt olarak; 1 saatlik -50 gr glukoz yükleme ile taramanın çoğu hastada

100 gr OGTT ihtiyacını azalttığı, maliyeti düşürdüğü bulunmuştur. Daha önce prospektif olmayan çalışmalarda da gösterilen bu durumun IADPSG kriterlerine adaptasyon için motivasyonu azaltılabileceği, üstelik bu maliyet tasarrufu ve daha rahat tarama için 75 gr OGTT' de sadece açlık ve 1.saat glukoz düzeylerinin kullanılabilmesi görüşünü gündeme getirmiştir.

Bu çalışmada ise ADA kriterlerine göre % 9,1 olan GDM prevalansı IADPSG kriterlerine göre Birleşik Devletler'deki ile benzer olarak % 19,4 bulunmuş olup prevalans iki katından daha fazla artmıştır. Bu artış beraberinde diyabetik gebelerin takip ve tedavi masraflarında artışa neden olmuştur. Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde diyabetik olmayan bir gebenin 28.gebelik haftasından sonra ortalama takip ve tedavi maliyeti ortalama 425 TL iken, diyabetes mellitusu olan insülin tedavisi alan bir gebenin maliyeti ortalama 1825 TL olup yaklaşık 4 kat artmaktadır. Bu durumda prevalansın iki katına çıkması ile maliyetin yaklaşık 8 kat artması beklenmektedir. Ancak prevalans artışına rağmen ilaç tedavisi alan ve hastaneye yatış gerektiren gebe sayısı eşit oranda artmamaktadır. Çünkü yeni kriterlere göre GDM tanısı alan hastaların çoğunda kan glukoz düzeyleri diyet tedavisi ile regüle edilebilmektedir. Bu şekilde basit bir tedavi ile kan glukoz düzeyleri regüle edilerek muhtemel kötü perinatal sonuçların ve operatif doğumların anlamlı oranda azaltılması mümkün olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında bozulmuş glukoz toleransı olan veya ılımlı GDM olarak tanımlanan tüm hastaların GDM gibi kabul edilip bu hastalara diyet tedavisi başlamanın maliyet üzerine olumlu etkilerinin olması muhtemeldir. Ancak bu çalışmada perinatal sonuçlar değerlendirilmediği için perinatal sonuçlardaki iyileşmenin maliyeti üzerindeki dengeleyici etkisinden söz etmek mümkün değildir. Diğer taraftan bu hastaların diğer gebelere göre daha yakın fetal takibi, evde kan glukoz düzeyi takibi gerekmektedir; bu da bu hastalar için maliyetin yanında artmış iş yükünü ve stresi beraberinde getirmektedir.

IADPSG kılavuzunda bozulmuş glukoz toleransı tanısı için herhangi bir değer tayin edilmemesi önemli bir eksikliktir. Bazı uzmanlar bozulmuş glukoz intoleransının bir kategoriye dahil edilmesi gerektiğini; böyle bir kategorinin gelecekte gelişebilecek post-gestasyonel tip 2 diyabetin tanısı için işaret olabileceğini ya da sınır olgularda intrapartum test tekrarı için uzmanları harekete geçirebileceğini düşünmektedir. IADPSG kriterlerine göre bozulmuş glukoz intoleransı kategorisinin GDM kategorisi içerisine dahil edildiği görülmektedir. Bununla birlikte normal açlık

plazma glukozunun eski değerleri ile uyumlu olmayan HAPO sonuçları, hatta onun yerine önerilen 92 mg/dl açlık plazma konsantrasyonunun 60 mg/dl (3.3 mmol/l) ile kıyaslandığında kötü gebelik sonuçları için artmış risk teşkil ettiğini göstermiştir. HAPO sonuçları yalnızca normogliseminin olumsuz sonuç riskini ortadan kaldıracılabileği görüşünü desteklemektedir (96). Buna rağmen DSÖ 2.saat plazma glukozunun 140-200 mg/dl arasında olmasını bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı olan bu hastaların GDM gibi takip ve tedavi edilmesini önermektedir.

Amerikan Diyabet Birliği'nin 2014 kılavuzunda ise gebe olmayan hastalar için APG'nin 100 mg/dl (5,6 mmol/l) - 125 mg/dl (6,9 mmol/l) arasındaki değerleri bozulmuş açlık glukozu olarak ve 75 gr OGTT' de 2. saat plazma glukoz düzeylerinin 140 mg/dl (7,8 mmol/l) -199 mg/dl (11,0 mmol/l) arasındaki değerlerini de bozulmuş glukoz intoleransı olarak tanımlamıştır. Hatta bu iki kriterle birlikte HbA1c'nin %5,7-6,4 arasındaki değerlerini prediyabet olarak tanımlamıştır (69). Ancak GDM tanısında böyle bir kategoriden bahsedilmemiştir. Bu durum GDM için tanımlanan eşik değerlerin bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz intoleransı için tanımlanan değerlerden daha düşük olması ile açıklanabilir. Bu çalışmada sadece APG 100-125 mg/dl olanların oranı yani BAG prevalansı %4,5 ve sadece 2. saat plazma glukoz düzeyleri 140-199 mg/dl olanların oranı yani BGT prevalansı %2,8 olarak bulunmuştur. Bu hastalar IADPSG kriterlerine göre GDM kabul edilmiş, GDM gibi takip ve tedavi edilmişlerdir. Ayrıca bu hastaların gelecekte tip 2 DM gelişimi açısından yüksek riskli olması nedeniyle postpartum dönemde 75 gr OGTT ile aralıklarla taranması planlanmıştır.

Güncel kılavuzların hiçbirinde HbA1c, GDM taramasında ve tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Yalnızca önceden tanı almamış pregestasyonel diyabetin tanısı için yüksek riskli gebelerin ilk prenatal vizitte HbA1c değerlerine bakılması önerilmektedir. TEMD'de ADA'ya benzer şekilde pregestasyonel diyabet tanısı için ilk prenatal vizitte açlık plazma glukozu yüksek olan gebelere HbA1c bakılmasını önermesine rağmen rutin GDM taramasında HbA1c'ye yer vermemiştir. ADA 2014 kılavuzu gebelik dışında diyabet tanısında ve diyabet gelişme riskinin belirlenmesinde HbA1c'yi önermekte ancak HbA1c'nin persiste diyabet tanısı için postpartum 6-12 haftada kullanılmasını, bu gebelerin antepartum dönemde hiperglisemi için tedavi almış olması nedeniyle önermemektedir (69). Aşıkar

diyabette HbA1c konsantrasyonu günlük kan glukoz düzeyi ile koreledir. HbA1c düzeyinin diyabetin kronik komplikasyonları ve abortus, konjenital anomaliler, makrozomi gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna rağmen HbA1c ölçümleri ve fruktozamin düzeyleri normal gebeliği olan kadınları gestasyonel diyabetli kadınlardan yeterince ayıramamaktadır.

HAPO çalışmasında glukoz düzeylerinin yanında gebeliğin 24-32. haftalarında HbA1c ölçümünün kötü gebelik sonuçlarına etkisi ve plazma glukoz ölçümüne bir alternatif olarak kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiş; HbA1c ile özellikle APG olmak üzere kan glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca HbA1c'nin daha yüksek değerleri ile primer ve sekonder HAPO sonuçları arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Doğum ağırlığı, deri kıvrımlarının kalınlığı ve vücut yağ yüzdesinin  $\geq 90$  olması ile plazma glukoz düzeyleri arasında HbA1c'den daha güçlü bir ilişki saptanmıştır. HbA1c'nin yüksek düzeyleri ile primer sezeryan ile doğum, preeklampsi ve preterm doğum arasında ilişki saptanmıştır. Ancak plazma glukoz değerlerine göre ayarlanmış modelde HbA1c düzeyinin doğum ağırlığının  $\geq 90$  persentil olması ve neonatal hiperglisemi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca IADPSG kriterlerini sağlamak için kullanılan değerlerde HbA1c'nin hiçbir fetal büyüme sonucu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. HbA1c'nin sezeryan ile doğum, erken doğum eylemi, preeklampsi gibi primer sonuçlar üzerine etkili olur iken fetal biyometrik sonuçlar üzerine etkili olmaması, bu sonuçların gebeliğin erken dönemlerindeki glisemik kontrolle, fetal biyometrik sonuçların ise geç gebelikteki glisemik kontrolle ilişkili olması ile açıklanmıştır. Bu bilgilere dayanarak HbA1c'nin OGTT'nin yerini alamayacağı sonucuna varılmıştır (105).

Aynı zamanda HbA1c'nin GDM tanısındaki yerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada GDM tanısı alan hastaların büyük bir kısmında HbA1c'nin eşik değerlere (%5,5- %6,5) ulaşmadığı görüldü. Sadece test sırasında diyabetik ketoasidoza giren daha önceden tanı almamış aşikar diyabeti olan bir hastanın HbA1c değerinin % 8 olarak ölçüldü. Bu durum HbA1c'nin aşikar diyabet tanısında yeri olmasına rağmen gestasyonel diyabetin tanısında yeri olmadığını göstermektedir. Klinikte HbA1c düzeyleri daha çok pregestasyonel diyabeti olan ya da gestasyonel diyabeti olup insülin tedavisi alan gebelerin glukoz regülasyonu hakkında fikir vermesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada da diğer kılavuzlar ile uyumlu olarak uzun dönem kan glukoz düzeylerini yansıtan HbA1c'nin GDM tanısı için kullanılmasının anlamlı

olmadığı kanaatine varılmıştır. Ayrıca Türkiye’de çoğu merkezde HbA1c’nin çalışmıyor olması, çalışılan kitlerin güvenilirliği ve standartizasyonu ile ilgili sıkıntılar nedeniyle tarama ve tanı için kullanımını kısıtlamaktadır.

75 gr OGTT’nin tekrarlanabilirliği ile ilgili literatürde çok fazla çalışma olmamakla birlikte test tekrarının hastalar üzerinde stres yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen güncel kılavuzların çoğunda daha öncede bahsedildiği gibi yüksek riskli kadınlarda gerekirse testin sonraki trimesterlerde tekrar edilmesi önerilmiştir. Buna dayanarak testin tekrarlanabilirliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada ilk test yapılan 320 gebenin 225’ine (%69.3) ikinci kez testin yapılabilmesi, test tekrarına hastaların genellikle uyum sağladığını göstermiştir. Ancak test tekrarının kadınlarda hastalığa sahip olma kaygısı nedeniyle ciddi stres yarattığı gözlenmiştir. Bu durum IADPSG kılavuzuna göre yüksek riskli hastalara ilk trimesterde test uygulanmış ve negatif saptanmışsa, bu hastalarda 24-28. haftalar arasında test tekrarının rahatlıkla uygulanabileceğine işaret etmektedir.

GDM riskini artıran modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen bir takım risk faktörleri mevcuttur. Maternal yaş, etnik köken, parite (doğum sayısı), diyabetik aile öyküsü, önceki gebeliklerde GDM ve makrozomik doğum öyküsü modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak sayılabilir. Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında ise sigara, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite ve gebeliğe başlamadan önceki kilo sayılabilir. 20136 gebenin dahil edildiği gestasyonel diyabet riski ve yaşam tarzını değerlendiren bir çalışmada düşük risk olarak kategorize edilen sigara kullanmayan, haftalık 150 dakikadan fazla fiziksel aktivitesi olan ve sağlıklı beslenen (5. Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi-2010’a göre) gebelerde diğer tüm gebeliklere kıyasla %41 daha düşük GDM riski saptanmıştır. Ayrıca dördüncü risk faktörü olarak gebelik öncesi BMI <25 kg/m<sup>2</sup> olması eklendiğinde GDM riskinin %52 azaldığı gösterilmiştir. En güçlü bireysel risk faktörü olarak gebelik öncesi BMI bulunmuş; hatta BMI normal sınırın üstünde bile olmasının GDM riskini arttırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca gebelik öncesi aşırı kilo/obezite için atfedilen risk (etken pozitif insidans-etken negatif insidans) %28 iken, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme için %10 ve %12, sigara için %3 olarak rapor edilmiştir (106).

Bu çalışmada ise obezite için atfedilen risk% 11,2 iken, sigara için % 9,5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca risk faktörleri ile eski kriterlere göre GDM prevalansı

arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen yeni kriterlere göre GDM prevalansı ile hiçbir risk faktörü arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durum yeni kriterlere göre GDM tanısı alan hasta sayısının fazla olması nedeniyle risk faktörü olmayan grupta fazla sayıda GDM tanısı alan hasta olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada bilinen hiçbir risk faktörü olmayan (yaş<35/yıl, BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, aile öyküsü, GDM öyküsü ya da makrozmik bebek öyküsü olmayan ,sigara kullanmayan) 165 gebelikte GDM prevalansı eski kriterlere göre %4.2 iken yeni kriterlere göre %11,4 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte bir risk faktörü olan gebeliklerde eski ve yeni kriterlere göre sırasıyla prevalanslar %8,1 ve %17,4, iki risk faktörü olanlarda sırasıyla %23,8 ve %49,9, üç ve üzerinde risk faktörü olanlarda ise sırasıyla %44 ve %66 olarak bulunmuştur. Bu değerler göstermektedir ki: eski ve yeni kriterlere göre artan risk faktörleri ile GDM prevalansı arasında lineer bir korelasyon vardır. Bu sonuçlar ışığında hiçbir risk faktörü olmayan gebeler ile üç ve üzerinde risk faktörü olanlar arasında yaklaşık %40 prevalans farkı olduğu, hiç risk faktörü olmayan gebelerin %40 daha az GDM riski taşıdığı söylenebilir.

İleri anne yaşı, 35 yaş ve üzeri gebelikler için tanımlanmıştır. İleri anne yaşı ile birlikte fertilité azalmakta, spontan düşük oranları ise artmaktadır. Birleşmiş Milletler'de popülasyon bazlı geniş bir kohort çalışmasında 35 yaş ve üzeri gebeliklerin prevalansı %18,2 olarak gösterilmiş ve gelir düzeyi yüksek olan ülkelerde ileri yaş gebelik eğiliminin fazla olduğundan bahsedilmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde ileri yaş kadınlarda gebelik çalışmaları, maternal ve perinatal morbiditeler için kalıtsal riskin fazla olduğunu göstermiştir. Avustralya' da popülasyon bazlı kohort çalışmasında ileri anne yaşı ile önceden var olan medikal sorunlar nedeniyle obstetrik komplikasyonların ve kötü doğum sonuçlarının daha muhtemel olduğu gösterilmiştir.

Birleşmiş Milletler'de 215344 doğumu içeren bir kohort çalışmasında, 40 yaş üstü kadınların doğumlarında ölü doğum, çok erken preterm doğum, makrozomi, doğum haftasına göre aşırı iri bebek ve sezeryan doğum için anlamlı bir risk artışı bulunmuş; bu durum ileri yaş annelerde diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların prevalans artışı ile ilişkilendirilmiştir. 2014' te yayınlanan DSÖ'nün Anne ve Yenidoğan Sağlığı üzerine çok uluslu anketine Asya, Afrika, Latin Amerika ve Orta Doğu'dan 29 ülke ve 308149 tekil gebelik dahil edilmiş; ileri yaş gebelik (≥35 yaş)

prevalansı %12.3 olarak bildirilmiştir. Ancak çalışmaya katılan ülkeler arasında prevalansın Nepal’de %2,8 ‘den Japonya’da %31,1’e kadar değişen oranlarda farklılık gösterdiği rapor edilmiştir. Yine ileri yaş gebelikler 20-34 yaş arası gebeliklerle karşılaştırıldığında, preterm doğum, erken neonatal mortalite, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve 5. dk APGAR skoru <7 olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İleri anne yaşının gestasyonel diyabet, antepartum hemoraji, plasenta previa riskini attırdığı daha önceden bilinmektedir. Ayrıca önceden var olan hipertansiyon, plasenta previa, şüpheli IUGR ve gestasyonel diyabet prevalanslarının da maternal yaş ile orantılı olarak arttığı görülmüştür (107).

Bu çalışmada ise 35 yaş üstü gebeliklerin prevalansı %19,1 olarak bulunmuş ve bu ileri yaş gebeliklerde GDM prevalansı eski kriterlere göre %18, yeni kriterlere göre ise %27,9 olarak hesaplanmıştır. Bu ileri yaş gebeliklerin çoğunda yüksek BMI ve parite gibi eşlik eden risk faktörleri izlenmiştir. Önceden tanı almamış pregestasyonel diyabeti olabilecek yüksek riskli kadınlar erken tanı için ilk vizitte 75 gr OGTT ile taranmalıdır. Test pozitif ise tedavi başlanmalı negatif ise gebeliğin 24-28. haftaları arasında test tekrar edilmelidir (79). Bu gebeler ayrıca GDM’ye eşlik eden hipertansiyon gibi diğer kronik hastalıklar, plasenta previa açısından mutlaka değerlendirilmeli, postpartum dönemde ani bebek ölümü, preterm doğum, antepartum ve intrapartum hemoraji açısından yakın takip edilmelidir.

Obezite çağımızın önemli bir sağlık problemi olup prevalansı giderek artmaktadır. Kanada’da 2005 yılında 18 yaş üstü 8,6 milyon erişkinin aşırı kilolu olduğu, 5,5 milyonunun ise obez olduğu; 2006-2007 Kanada Maternal Anketlerinde, gebelerde obezite prevalansının yaklaşık % 23 olduğu ve kadınların %18’inin gebeliğe obez veya aşırı kilolu olarak başladığı rapor edilmiştir. Türkiye’de ise abdominal obeziteyi de içeren metabolik sendrom prevalansı ile ilgili 2009’da yayınlanan bir çalışmada obezite prevalansı (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) %56,8 olarak bildirilmiş ve abdominal obezite metabolik sendromun en çok görülen komponenti (%88,7) olarak gösterilmiştir (108).

Gebelik öncesi BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> veya normalin üzerinde ise gestasyonel diyabet, preeklampsi, hipertansiyon ve artmış sezeryan oranlarını kapsayan kötü gebelik sonuçlarını arttırmaktadır. Ayrıca gebelikte alınan kilo da gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Kanada Ulusal Tıp Enstitüsü 1990’da yayınlanan,

gebelikte kilo alım kurallarını, obezitenin dünya çapında salgın bir hastalık olması ve obeziteyi azaltmak amacıyla 2009'da yeniden gözden geçirmiş; kurallar ACOG ve Kanada Sağlık Kurulu tarafından kabul edilmiştir. Kilonun farkındalık ve beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi gibi davranışsal müdahalelerin gebelik komplikasyonları riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Tıp Enstitüsü 2009 kılavuzuna göre gebelik öncesi BMI normal olan kadınlar için tavsiye edilen enerji gereksinimi 1900 kcal/gün, 2.ve 3.trimesterde ilave 452 kcal/gün'dür (109).

Türkiye'de doğurganlık çağındaki kadınlarda obezite (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) prevalansı Aydın Üniversitesi'nde yapılan çalışmada %24.4 olarak bulunmuş ve obezite prevalansının yaş ( $\geq 30$ ), evlilik, doğum sayısı ( $\geq 4$ ) olan, sigara içmeme ve birinci derece akrabalarda obezite varlığı ile arttığı gösterilmiştir (110). Bu çalışmada ise gebelerde obezite prevalansı %29,4 olup yüksek risk grubuna giren BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda eski ve yeni kriterlere göre GDM prevalansları sırasıyla %17 ve %25,5 olmasına karşın BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda prevalanslar %5,8 ve %16,8 olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç diyabet prevalansında en önemli değiştirilebilir risk faktörünün BMI olduğu görüşünü desteklemektedir.

Yine BMI aralıklarına göre GDM prevalanslarına baktığımızda eski kriterlere göre çok zayıf (BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>) gebelerde prevalans %0 iken, normal kilolu (BMI:18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) gebelerde %6 ve aşırı kilolu (BMI:25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) gebelerde %16 olması normalin üst sınırındaki BMI değerlerinde GDM prevalansının arttığını doğrulamaktadır. Obezlerde ise prevalansın klas 1 (BMI:30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) ve klas 2 (BMI:35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) obezlerde %30, klas 3 (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) obezlerde ise %37,6 olması ise obezite ile GDM riski arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında GDM riskinin sadece obezlerde değil aşırı kilolu olarak kabul edilen grupta da anlamlı oranda arttığı; bu nedenle bazı klinisyenlerin GDM için yüksek risk faktörü olarak BMI için  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> değerini referans aldığı bilinmektedir.

Gebelik geçici insülin direncine neden olmaktadır ve bu durum postprandial hiperglisemi, trigliserid, LDL partikülleri ve serbest yağ asitlerinin artmış formunda açlık hiperlipidemisi ve artmış ketozasidoza yol açmaktadır. Diyabetik gebelerde insülin direnci ve  $\beta$  hücre disfonksiyonu daha ileri derecededir. İnsülin direncinin GDM ve gestasyonel hipertansiyonun patofizyolojisinde rol aldığı kanıtlanmıştır (111). Geçmişte gebelikte insülin rezistansı plasentadan üretilen hormonlara ve

kortizole atfedilmiştir. Ancak son zamanlarda araştırmacılar TNF- $\alpha$ , anti-obezite hormonu leptin, yağ türevi rezistin, adiponektin ve serbest yağ asitlerini içeren insülin rezistans mediatörleri üzerine odaklanmıştır. Bunlar arasından leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın plasenta tarafından üretildiği ve bundan dolayı insülin rezistansında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Yine de TNF- $\alpha$  plasenta ve adipoz dokuda sentezlendiği için gebelikte kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Kirwan ve arkadaşları (39), öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği ile ölçülen maternal insülin duyarlılığına ilişkin değişiklikler ile plasental hormonlar, TNF- $\alpha$ , leptin ve kortizol konsantrasyonlarındaki longitudinal değişiklikler arasında bağlantıyı değerlendirmiş ve ilk kez normal glukoz toleranslı ve GDM'li kadınlar arasında TNF- $\alpha$ 'nın insülin rezistansında önemli bir belirteç olduğunu bildirmiştir. İnsülin rezistansını değerlendirmede HOMA-IR'nin klemp tekniğine yakın güvenilirlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. HOMA-IR'nin 3,2-3,9'dan büyük değerleri insülin rezistansı kabul edilmiştir. Ancak Keskin ve Kurtoğlu'nun (95) çalışmasında Türk toplumunda erişkinler için sınır değer 2,5 olduğu gösterilmiştir. İnsülin rezistansı tüm gebeliklerde %40-80 oranında olmasına rağmen bu çalışmada ise GDM tanısı alan gebelerin sadece %5'inde insülin rezistansı saptanmıştır. Bu durum insülin çalışılan kitlerin yetersiz kalibrasyonu ve plazmaların uzun süre -80 °C saklanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin neden olduğu veya şiddetlendirdiği hipertansiyon diyabetik gebelerde preterm doğumun en sık nedenidir. Perinatal mortalite oranı, diyabeti olan preeklampşik gebelerde, normatansif gebelerle karşılaştırıldığında yaklaşık 20 kat artmıştır (58). Preeklampsiye özgü en önemli risk faktörü, vasküler komplikasyon ve hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği önceden var olan proteinüridir. Preeklampsi riski White Sınıflamasına göre sınıf B'de %11-12, sınıf C'de %21-22, sınıf D'de %21-23 ve sınıf F-R de %36-54 olarak verilmiştir (12). Özellikle tip 1 diyabetli gebelerde bozulmuş vasküler reaktivite tanımlanmıştır. Tip 2 diyabetli 290 gebede gebeliğin 24. haftasında HbA1c düzeylerini prospektif olarak değerlendirilmiş ve preeklampsinin glukoz kontrolü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (112). Yine HAPO çalışmasında sekonder sonuç olarak glisemik kontrol ile preeklampsi arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Bu çalışmada antihipertansif tedavi alan gebelerin %50'inde yeni kriterlere göre GDM saptanmış olup, bu gebeliklerin ileri yaş gebelikler olduğu gözlenmiştir. Bu durum ileri yaş

gebeliklerde diyabet ve preeklampsi yada kronik hipertaniyon gibi komorbiditelerin artmış riski ile açıklanabilir. Bu komorbiditeler açısından diyabetik gebelere her antenatal muayenede tansiyon arteryel ve idrarda protein bakılması önerilmektedir.

Gestasyonel diyabet tedavisinin primer ve sekonder gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran 2005'te yapılan Avustralya Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntolerans çalışması (ACHOIS) GDM tedavisi için ilk geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmadır. ACHIOS çalışmasında GDM tedavisi ile perinatal ölüm, omuz distosisi, sinir hasarı ve kırıkları içeren doğum travmalarının oranlarında azalma sağlanmıştır. Tedavi ayrıca LGA infant sıklığını %22'den %13'e ve 4000 gr üzerinde doğum sıklığını %21'den %10'a düşürmüştür. Maternal kötü sonuçlardan olan preeklampsi tedavi ile anlamlı oranda azalmıştır (%18'e karşın %12) (7). Bu çalışmayı 2009 yılında yapılan *Eunice Kennedy Shriver* Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Maternal-Fetal İlaç Örgütü'nün randomize kontrollü, ılımlı gestasyonel diyabeti olan 958 kadının tedavi çalışması takip etmiştir. Primer perinatal kötü sonuçların (perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, yükselmiş umbilikal kord C- peptid düzeyi ve doğum travması) sıklığında farklılık olmamasına rağmen, tedavi ile daha düşük LGA infant sıklığı, daha düşük 4000 gramı aşan doğum ağırlığı oranı ve azalmış neonatal yağ kitlesini içeren sekonder kötü sonuçlarda bazı önemli farklılıklar gözlenmiştir. Tedavi alan gebelerde sezeryan ile doğum, omuz distosisi ve hipertansif bozukluklar anlamlı oranda azalmıştır (91). Bu çalışmalara dayanarak GDM tanısı alan kadınlar fetal ve maternal komplikasyonların azalması için diyetle veya gerektiğinde ilaçla tedavi edilmelidir.

Gebelikte oral antidiyabetiklerin teratojenik etkilerinin olmadığı son çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen GDM tedavisinde genellikle insülin tercih edilmektedir. İnsülin tedavisine gestasyonel diyabetlilerin yaklaşık %15' inde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada ise eski kriterlere göre GDM tanısı alan 29 gebeden 6'sına (%20,6) ve sadece yeni kriterlere göre GDM tanısı alan 33 gebeden 1'ine (%3) insülin tedavisi başlanmıştır. Toplam insülin tedavisi gerektiren gestasyonel diyabetlilerin prevalansı %23,6 olarak hesaplanmış olup normalden yüksek bulunmuştur. Bu durum hastaların diyete uyumsuzluğu ve ileri yaş gebelikler olması ile açıklanabilir.

Bütün bu bilgilere dayanarak GDM tanısının konması maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemlidir. Tüm dünyada GDM taraması için ortak bir yaklaşım ve görüş birliği olmamasına rağmen genel yaklaşım yüksek riskli gebelerin ilk prenatal muayenede, diğer tüm gebelerin 24-28. gebelik haftaları arasında GDM açısından taranması yönündedir. Tarama ve tanı için tek basamaklı yaklaşım olan 75 gr OGTT ya da iki basamaklı, tarama için 50 gr GCT ardından tanı için 100 gr OGTT, yaklaşımlarından herhangi biri tercih edilebilir. 75 gr OGTT ile eski ve yeni kriterlere göre prevalans farkının değerlendirildiği bu çalışma yeni kriterlere göre GDM prevalansının yaklaşık 2 kat artığını, bunun da maliyet ve iş yükü artışına neden olduğunu göstermektedir; bu nedenle tek basamaklı yaklaşımda ADA kriterlerinin, yani 2 değer pozitifliğinin, GDM tanısı için kullanılması önerilmektedir. Bunun yanında IADPSG kriterlerini kullanmanın kötü perinatal sonuçlar üzerine etkisi net olmadığından 75 gr OGTT' de ADA kriterlerini tercih etmenin şu an için daha doğru olacağı düşünölmektedir. IADPSG kriterlerinin tercih edilme nedeni olan prenatal sonuçlarda düzelmeyi değerlendirmek için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ve bu konuda tecrübelerle ihtiyaç vardır.

## **6. SONUÇLAR**

1. Eski kriterlere göre GDM prevalansı %9,1 iken yeni kriterlere göre prevalans %19,4'tür ve yaklaşık 2 kat artmıştır.
2. Gestasyonel diyabet tanısı için bir ya da iki basamaklı yaklaşım tercih edilebilir ancak 75 gr OGTT'de ADA kriterleri kullanılmalıdır.
3. 75 gr-2 saatlik OGTT tekrarlanabilir, herhangi bir yan etkisi ve riski yoktur.
4. Gestasyonel diyabet tanısında HBA1c'nin yeri yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Mark B, Landon MD, Wanda K, Nicholsan MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. ACOG Practice Bulletin. No:137. 2013:406-416.
2. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Hospitalizations related to Diabetes in Pregnancy, 2008. HCUP Statistical Brief 102. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2010. Retrieved April 24, 2012.
3. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:103-13.
4. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655–60.
5. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:365.e1–e8.
6. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee JE, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
8. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1069-73.
9. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-6.

10. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S, Shafrir E. The Placenta in diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G, de Leiva A, Langer O. Textbook of Diabetes and Pregnancy. New York: Martin Dunitz 2003:126–49.
11. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care 2010;33:136–82.
12. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diabetes. Williams Obstetrics ;2014:955-1146.
13. VanDorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. Diagnosing gestational diabetes mellitus. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. NIH Consens State Sci Statements 2013;29(1):1–30.
14. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:2069-207.
15. Hedderston MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2007; 198(4):409-16.
16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
17. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2012;35(Suppl 1):11-63
18. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38 (Suppl:1):8-16
19. Decherney A.H, Nathan L, Laufer N, Roman A.S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology 2014:1019-23.
20. Karaman A, Bayram F, Gundogan K, et al. Prevalence of diabetes mellitus and glucose metabolism disorders in the first degree relatives of type 2 diabetic patients. Bratisl Lek Listy 2012;113:361-57.

21. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):903-16.
22. Bolli GB, Perriello G. Impact of activated glucose counterregulation on insulin requirements in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res Suppl.* 1990;24:87-96.
23. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998;47:1140-44.
24. Desoye G, Kaufmann P. The Human Placenta in Diabetes. *Diabetology of Pregnancy* 2005;17:94-109.
25. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-14.
26. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-56.
27. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2): 95-119.
28. Setji T, Brown A, Feinglos M. Gestational diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 2005;23:17-22.
29. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;34:182-350.
30. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43: 99-105.
31. Catalano PM, Kirwan JP, Mouzonz SH, Janet Kingz. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *American Society for Nutritional Sciences.* 2003;133:1674-83.

32. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPAR-gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol* 2002;282:522-33.
33. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000;49:603-10.
34. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998;333(pt 3):471-90.
35. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3- kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-20.
36. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, (S6K1). *Cell Metab* 2006;3:393-402.
37. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ishizuka T, Friedman JE. Vanadate enhances but does not normalize glucose transport and insulin receptor phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1263-69.
38. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4138-44.
39. Kirwan JP, Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51: 2207-12.
40. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007;13:332-39.
41. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knofler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120-24.

42. Yura S, Sagawa N, Mise H, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:926-30.
43. Konstanze M, Holger S, Mathias F. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Clinical Endocrinology* 2012;76:2-11.
44. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Watanabe RM. What is gestational diabetes? *Diab Care* 2007;30(suppl 2):105-11.
45. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species, cellular repair, and risk factors in the onset of type 2 diabetes mellitus: Review and hypothesis. *Curr. Diabetes Rev* 2006;2:241-59.
46. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-828.
47. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of a single pregnancy in women with prior gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-30.
48. Knopp R, Paramsothy P. Part 2. Management of diabetic/medical complications in pregnancy: management of hyper/dyslipidmias. In: Kitzmiller J, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader D, eds. *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy*: Alexandria: American Diabetes Association 2008:355-73.
49. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006;47:255-61.
50. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35(suppl 1):5-11.
51. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Arteriosclerosis* 1984;4:407-17.

52. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
53. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2132-39.
54. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al: Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 2002; 45:36-41.
55. Yanit KE, MD, Snowden JM, Cheng WY, et al. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(4): 333-44.
56. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:364-69.
57. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:901-4.
58. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, et al. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108:644 -76.
59. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal gHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-25.
60. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 2001; 64(1):169-70.
61. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*.2002; 186:641-55.
62. Janice F, Lorraine M. Endocrine Disease in Pregnancy. in: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:2002;162-82.
63. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.

64. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557–61.
65. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798–802.
66. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifty International Workshop Conference on gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 (Suppl-2):2007;251-60.
67. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):62-69.
68. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;118:751–3.
69. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(suppl 1):81-90.
70. Esakoff TF, Cheng YW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: different cut-offs for different ethnicities? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1040–4.
71. Rumbold AR, Crowther CA. Women’s experiences of being screened for gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:131–7.
72. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002;25:1625–30.
73. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2014:27-8.
74. Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237–41.

75. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005;25:241–44.
76. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:604–7.
77. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. .Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care* 2009;32:996–1000.
78. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No: CD004225.
79. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evidence Report/ Technology Assessment No.162. AHRQ Publication No. 08-E004. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
80. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:63-6.
81. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. MiG Trial Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 2008;359:106]. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
82. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55–9.
83. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:193–205. (Meta-analysis).

84. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:134–9.
85. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009;361:1339–48.
86. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:611–15.
87. Gianpaolo M, Salvatore A, Uri W, et al. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;11:31-7.
88. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:206 –17.
89. Mulik V, Usha Kiran T.S, Bethal J, Bhal PS. The outcome of macrosomic fetuses in a low risk primigravid population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;80:15-22
90. Garabedian C, Deruelle P. Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2010;36:515–21.
91. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006;108:1456 – 62.
92. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–68.
93. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–79. (Meta-analysis).

94. Chodick G, Elchalal U, Sella T, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population- based study. *Diabet Med* 2010;27:779–85.
95. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M.E, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005;4:500-3.
96. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism* 2010;24:133-45.
97. Gabir MM, Hanson RL, Dabella D,et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108–195.
98. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:714-17.
99. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *American Journal of Perinatology* 1999; 16(6):269-75.
100. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, et al. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:326.e1-9.
101. Gurel C, Ozgun MT, Batukan C, Basbug M. Prevalence of Gestational Diabetes among Pregnant Women Attending Erciyes University Medical Faculty. *Erciyes Medical Journal* 2009;31(4):323-330 32.
102. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robertson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant healthy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(4);307-12.

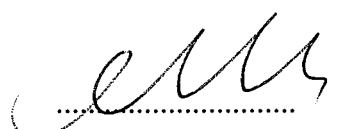
103. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sevdev HM, Macones GA. False positive 1 hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet and Gynecol* 2004; 103(1):148-56.
104. Ohno MS, Sparks TN, Cheng YW, et al. Treating mild gestational diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:282-89.
105. Lowe PL, Metzger BE, Dyer A.R, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study; Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-86.
106. Cuilin Z, Deirdre K.T , Chavarro JE, Wei Bao, Sylvia H Ley, Frank B.H. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study *BMJ* 2014;349:5450
107. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, et al. On behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 1): 49–56.
108. Gundogan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalance of Metabolic Syndrome in the Mediterranean Region of Turkey: Evaluation of Hypertansion,Dibetes Mellitus, Obesity, and Dyslipidemia. *Metabolik Syndrom and Related Disorder.*2009;5:427-434.
109. Hui AL, Ludwig S, Gardiner P, Sevenhuysen G. Effects of lifestyle intervention on dietary intake, physical activity level, and gestational weight gain in pregnant women with different pre-pregnancy Body Mass Index in a randomized control trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14:331-40
110. Okyar P, Uçku R. İzmir’de kentsel bir bölgede doğurganlık çağındaki kadınlardaki obezite prevlansı ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri* 2010;56-62.
111. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension and late vasculer disaese. *Diaebtes Care* 2007;30 (Suppl:2):246-50.
112. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, et al: Glycaemic control throughtout pregnancy and risk of preeclampsia in women with preeclampsia and type 1 diabetes. *BJOG* 2006;113:1329-32.

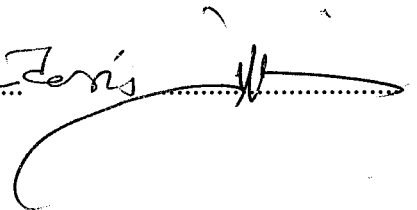
T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Dr. Menşure TONGUÇ'a ait "Yeni ve Eski Kriterlere Göre Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalans Çalışması ve İki Saatlik Glukoz Tolerans Testinin Tekrarlanabilirliğinin Değerlendirilmesi"** adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 7/10/2015

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mustafa B. B. B. 

Üye : Prof. Dr. İbrahim İbrahim M. M. M. 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Elçin A. A. A. 