



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI ÖNGÖRÜSÜNDE
; FETAL YUMUŞAK DOKU ÖLÇÜMLERİNİN YERİ

Dr.Yasin ALTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2020



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI ÖNGÖRÜSÜNDE
; FETAL YUMUŞAK DOKU ÖLÇÜMLERİNİN YERİ

Dr. Yasin ALTEKİN

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Emin ÜSTÜNYURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2020

İÇİNDEKİLER

İçindekiler Tablosu

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	ix
AMAÇ.....	ix
GEREÇ VE YÖNTEM.....	ix
BULGULAR.....	ix
SONUÇ.....	x
Anahtar Kelimeler:fetal yumuşak doku , gestasyonel diabetes mellitus , 50 gr GCT , 100 gr OGTT.....	x
ABSTRACT.....	xi
AIM.....	xi
MATERIALS AND METHODS.....	xi
RESULTS.....	xi
CONCLUSION.....	xiii
Keywords: Fetal soft tissue thickness , gestastional diabetes mellitus, 50 gr oral glucose , 100 gr oral glucose.....	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
DIABETES MELLİTUS.....	4
Tarihçesi.....	4

Tanım ve Sınıflama	4
Epidemiyoloji ve insidansı	4
Tanım ve sınıflandırma	5
Pregestasyonel Diabetes Mellitus.....	7
Tip 1 Diabetes Mellitus(Genellikle Mutlak İnsülin Eksikliğine Yol Açan Hücre Yıkımı)	8
Tip 2 Diabetes Mellitus(Kısmen İnsülin Direnciyle-İnsülin Direnci ile İnsülin Salgı Defektine Kadar Değişkenlik Gösteren).....	9
Gestasyonel Diabetes Mellitus	10
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI.....	
Tarama.....	10
Tanı.....	12
GESTASYONEL DİABETLİ GEBEDE FETAL VE MATERNAL KOMPLİKASYONLAR.....	13
Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar	14
Erken Spontan Gebelik Kaybı.....	14
Preterm Doğum	14
Malformasyonlar	14
Fetal Büyüme Kısıtlaması	15
Makrozomi ve Gebelik Yaşı İçin Büyük Fetus	16
Açıklanamayan Fetal Ölüm.....	18
Polihidroamnios	18
NEONATAL ETKİLER.....	19
Respiratuvar Distress Sendromu	20
Hipoglisemi	20

Hipokalsemi	21
Polistemi.....	21
Hiperbilirubinemi	21
Kardiyomyopati.....	22
Doğum Travmaları	22
MATERNAL KOMPLİKASYONLAR.....	23
Diabetik Ketoasidoz	23
Retinopati	24
Nefropati.....	24
Nöropati.....	25
Preeklampsi	25
Enfeksiyonlar	27
TEDAVİ	27
Diyet	27
Egzersiz	28
İnsülin.....	28
GDM-PDGM Antenatal İzlem	28
Doğum Zamanlaması ve Yönetimi	32
Postpartum Dönem Prognoz.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM40	
GRUPLARIN BELİRLENME YÖNTEMİ	41
VERİLERİN TOPLANMA YÖNTEMİ	42
İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	46
4. BULGULAR	47

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	56
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ	80



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde bizlere iyi bir eğitim veren ve çalışma ortamı sağlayan klinik şefimiz ve tez danışmanım Doç.Dr.Emin ÜSTÜNYURT'a ,

Engin mesleksel bilgi ve beceresiyle asistanlık eğitimimde yol gösteren Doç.Dr.Tayfur Çift'e , Doç.Dr.Burcu Dinçgez Çakmak 'a , Doç.Dr.Engin Korkmazer 'e , Doç.Dr.Muzaffer Temur'a , Doç.Dr.Bülent ÇAKMAK'a , Perinatoloji Doktorları Per.Dr.Kaan Pakay'a , Per.Dr. Özgür Akkurt'a ,Jinekoonkoloji Doktoru Op.Dr.Elmas Korkmaz'a

Bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren Op.Dr.Süleyman Serkan KARAŞİN , Op.Dr.Deniz ŞİMŞEK , Op.Dr.Burak Akselim , Op.Dr.İsmail Sağ ve diğer tüm uzman doktorlara

Beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği bünyesinde bulunan tüm asistan arkadaşlarıma ; özellikle Ahmet DEMİRCİ ,Op.Dr.Harun CANBAZ , Gizem DURMAZ , Gülay Gökçe'ye

Birlikte çalışmaktan hep zevk aldığım başta Saliha BAYRAM olmak üzere tüm hemşire , ebe , sekreter ve sağlık personeline

ve AİLEME

TEŞEKKÜR EDERİM

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diabet Cemiyeti

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DM: Diabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

EAH: Eğitim ve Araştırma Hastanesi

NDDG: Ulusal Diabet Veri Grubu

IADPSG: Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

LGA: Large For Gestational Age

IUGR: Intrauterine Growth Retardation

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

SGA: Small For Gestational Age

SAT: Son Adet Tarihi

PGDM : Pregestasyonel Diabetes Mellitus

WHO: World Health Organization

GCT : Glucose Challenge Test

TEMED : Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TABLolar

Tablo-1: ACOG'a G6re Gebelikte Diabet Sınıflaması

Tablo-2: Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Risk Taraması

Tablo-3: Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diabet alıştay Konferansı: Oral Glukoz Tolerans Testine G6re Gestasyonel Diabet Tanısı

Tablo-4: Diabete Eşlik Eden Konjenital Malformasyonlar

Tablo-5: 100 gr OGTT şema ve Tanı Kriterleri

Tablo-6: Sonuçların Gebeler ve Fetuslara Bağlı Tanımlayıcı Analizi

Tablo-7: Sonuçlar ve Fetus Yağ Doku Bileşenleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo-8: Gestasyonel Diabetes Mellitus Olan ve Olmayan Gruplarda Sonuçların Karşılaştırılması

Tablo-9: Kontrol Grubu , Bozulmuş Glukoz Toleransı Grubu ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Grubu Arası Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tablo-10: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı Alan ve Almayan Gruplar Arası Humerus ve Femur 6lümleri Açısından Binary Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Tablo-11: Femur Yağ Doku ile Gestasyonel Diabetes Mellitus Varlığı Açısından ROC Analiz Tablosu

ŞEKİLLER

Şekil 1: TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diabetes mellitus tarama ve tanısı şeması

Şekil 2: Humerus Yağ Doku Ölçümü

Şekil 3: Femur Yağ Doku Ölçümü

Şekil 4 : Skapula Yağ Doku Ölçümü

Şekil 5 : Abdomen Yağ Doku Ölçümü

Şekil 6 : ROC Analiz Şeması

Şekil 7: Femur Yağ Doku Kalınlığı ROC Analiz Grafiği

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, diyabetik gebeliklerde ikinci trimester fetal yağ doku bileşenlerinin glisemik kontrolü yansıtır yansıtmadığını ve gestasyonel diyabet öngörüsünde yardımcı bir metod olarak rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışmada ; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine gelen 24-28 hafta 300 gebe dahil edildi.Kliniğimizde Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında 50 gr şeker yükleme tesiti yapılan gebelere transabdominal ultrasonla humerus femur skapula karın çevresi yumuşak yağ doku kalınlığına bakıldı.Grupların yaş , BMI , ailede diyabet öyküsü , önceki gebeliklerindeki diyabet öyküsü sorgulandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil ettiğimiz fetusların karın ön duvarı yağ doku kalınlığı ortalama $5\pm 0,8$ mm , femur yağ doku kalınlığı $4\pm 0,7$ mm , humerus yağ doku kalınlığı $3,7\pm 0,7$ mm , skapula yağ doku kalınlığı $4,1\pm 2,2$ mm ve total yağ doku kalınlığı $16,9\pm 2,9$ mm olarak saptandı.

Yapılan ölçümlerden humerus yağ doku kalınlığı skapula yağ doku kalınlığı ve total yağ doku kalınlığı vücut kitle indeksiyle pozitif yönde korele saptanmış olup p değerleri sırasıyla 0,052 – 0,024 – 0,013 olarak tespit edildi. Gönüllüleri gestasyonel diyabet var ve yok diye iki gruba ayırdığımızda femur yağ doku kalınlığı ($p=0,001$) ve humerus yağ doku kalınlığı ($p=0,023$) gestasyonel diyabet ile istatistiksel olarak anlamlı korele saptandı. Karın ön duvarı yağ doku kalınlığı ($p=0,421$) , skapula yağ doku kalınlığı ($p=0,418$) ve total yağ doku kalınlığı ($p=0,356$) gestasyonel diyabet ile anlamlı olarak farklılık göstermedi.Gebelerin yaşları yağ doku ölçüm parametrelerinin hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermedi($p>0,05$).

Hastaları 2 gruba ayırdık. Gestasyonel Diabetes Mellitus tanılı hastalar (n=60) 1.grubu , GDM olmayan hastalar (n=240) ikinci grubu oluşturdu. Yaptığımız bağımsız iki grup analizinde femur ve humerus yağ doku kalınlığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,043$). Diğer parametreler gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi.

Gönüllüleri, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2020 kılavuzuna göre 3 gruba ayırıp değişkenleri analiz ettik. Birinci grupta kontrol grubu gebeler (n=170) , ikinci grupta bozulmuş glukoz toleransı alan gebeler (n=70) , üçüncü grupta ise gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebeler (n=60) yer aldı. Çalışma parametrelerinden sadece femur yağ doku kalınlığı üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,005$). Femur yağ doku kalınlığı kontrol grubu gebeler ile gestasyonel diabetes mellitus tanılı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı($p=0,010$)

Femur yağ doku kalınlığı ölçümü açısından ROC analizi yapıldı. Buna göre işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,642 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p=0,001$). Femur yağ doku kalınlığı 4,1 mm üzerinde ise %63,8 sensivite ve %65 spesifite ile GDM gelişme olasılığı görüldü.

SONUÇ

Çalışmamızda femur yağ doku kalınlığının diğer parametrelere göre GDM li hastaların öngörüsünde , anormal 100 gr OGTT sonucu açısından , daha anlamlı ve ileride GDM hasta popülasyonunun taranması sıkı takibi ve diabete bağlı morbitidenin azaltılması açısından yararlı ek bir tarama metodu olabilir.

AnahtarKelimeler: Fetal yumuşak doku , Gestasyonel Diabetes Mellitus , 50 gr GCT , 100 gr OGTT

ABSTRACT

AIM

The aim of this study is to investigate whether second trimester fetal adipose tissue components reflect glycemic control in diabetic pregnancies and their role as an auxiliary method in predicting gestational diabetes

MATERIALS AND METHODS

This study was designed prospectively, cross-sectionally in 300 pregnant women between 24-28 weeks of gestation at the Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bursa High Specialization Training and Research Hospital. In our clinic, between April 2020 and July 2020, the soft fat tissue thickness of the humerus femur scapula abdominal circumference was examined by transabdominal ultrasound. The age, BMI, family history of diabetes, and diabetes history in previous pregnancies of the groups were questioned.

RESULTS

The anterior abdominal wall fat tissue thickness of the fetuses we included in the study was 5 ± 0.8 mm, femur fat tissue thickness was 4 ± 0.7 mm, humerus fat tissue thickness was 3.7 ± 0.7 mm, scapula adipose tissue thickness was $4.1 \pm 2,2$ mm. The total adipose tissue thickness was 16.9 ± 2.9 mm.

Humeral adipose tissue thickness, scapular adipose tissue thickness and total adipose tissue thickness were found to be positively correlated with body mass index, and p values were determined as 0.052 - 0.024 - 0.013, respectively. A statistically significant correlation was found between femoral adipose tissue thickness ($p = 0.001$) and humeral adipose tissue thickness ($p = 0.023$) in gestational diabetes groups. Anterior abdominal wall fat tissue thickness ($p = 0.421$), scapular fat tissue thickness ($p = 0.418$) and total fat tissue thickness ($p = 0.356$) did not differ significantly from gestational diabetes. The ages of the pregnant women did not show a statistically significant correlation with any of the fat tissue measurement parameters ($p > 0.05$).

We divided the patients into 2 groups. Patients with a diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus ($n = 60$) constituted the first group, patients without GDM ($n = 240$) constituted the second group. In our independent analysis of two groups, femur and humerus adipose tissue thickness were found to be statistically significantly different between both groups ($p = 0.002$, $p = 0.043$, respectively). Other parameters did not differ significantly between groups.

We divided the patients into 3 groups and analyzed the variables. The first group included pregnant women ($n = 170$), pregnant women with impaired glucose tolerance ($n = 70$) in the second group, and pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus ($n = 60$) in the third group. Among the study parameters, only femoral adipose tissue thickness was statistically significant among the three groups ($p = 0.005$). Femur adipose tissue thickness was found to be

statistically significantly different between pregnant women in the control group and pregnant women with gestational diabetes mellitus ($p = 0.010$)

ROC analysis was performed in terms of femoral fat tissue thickness measurement. Accordingly, the area under the process characteristic curve was calculated as 0.642 and was found to be statistically significant ($p = 0.001$). If the femoral adipose tissue thickness was above 4.1 mm, the possibility of developing GDM was observed with 63.8% sensitivity and 65% specificity.

CONCLUSION

In our study, in the prediction of femoral adipose tissue thickness in patients with GDM compared to other parameters, in terms of abnormal 100 g OGTT result, it is more meaningful and in the future screening of GDM patient population may be an

additional screening method that is useful in terms of strict follow-up and reduction of morbidity due to diabetes.

Keywords: Fetal Soft Tissue Thickness , Gestational Diabetes Mellitus , 50 gr Oral Glucose , 100 gr Oral Glucose



1.

GİRİŞ

İnsülin üretimi , salgılanması veya her ikisindeki bozukluklarla seyreden diabet , metabolik bir hastalıktır.Diabete eşlik eden kronik hiperglisemi nedeniyle organlar uzun dönemde etkilenmektedir.Özellikle göz , sinir , böbrek , kan damarları ve kalbin hasar ve disfonksiyonuna sebep olmaktadır(1).Diabete neden olan birçok patojenik mekanizma vardır.Hedef dokularda görülen insülin yetersizliği sebebiyle karbonhidrat yağ protein metabolizmalarında anormal durumlar meydana gelmektedir. İnsüline karşı azalan doku duyarlılığından , yetersiz insülin salınımından ,hormon salgılanmasındaki karışık yollardan kaynaklanır. İnsülin salgılanma bozukluğu ve insülinin hücresel boyutta algılanışındaki bozulma sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur . Hipergliseminin birincil nedeninin hangisinden kaynaklandığını kestirmek çoğu zaman mümkün değildir(2).

Gebeliğin en sık görülen komplikasyonlarından biri olması ve gebelik sürecini etkilemesi nedeniyle ; diabet üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Gebelikte diabet ile karşılaşma 2 farklı şekilde olur.Hastalar ya gebelik öncesinde diabetiktir ki buna Pregestasyonel Diabetes ifade edilmekte ya da gebelik esnasında tanı alır ki buna Gestasyonel Diabetes Mellitus adı verilmektedir. (3)

Tip 1 Diabet ; insülin salgılayan pankreas adacık β -hücrelerinin T hücre aracılı kendinin imhasına neden olan otoimmün bir hastalıktır.Özellikle genç bireylerde ketoasidozla ilk tanı alabilirler. Diğerleri, enfeksiyon veya başka stres varlığında hızlı bir şekilde şiddetli hiperglisemiye ve/veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Özellikle yetişkinleri içine alan diğer grupta ise uzun yıllar boyunca ketoasidozu önlemek için β -hücreleri fonksiyonunu yerine getirebilir. Bu bireyler uzun yıllar sonunda diabetin yarattığı komplikasyonlardan etkilenmemek için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz tablosuyla hastanelere başvurabilirler.(1, 5).

Tip 2 diabet ; daha önceleri insülin bağımlı olmayan diabet (NIDDM) olarak da anlandırılan insülin direnciyle karakterize bir hastalıktır.Diabetleri hastaların %90-95 ini oluşturmaktadır.Tip 2 diabetli hastaların çoğu ömürleri boyunca hayatta kalmak için mutlak bir insülin tedavisine ihtiyaç duymaz.İnsülin tedavisi alan hastalarda da insülin olmadan hayatlarına devam edebilirler.Çünkü diabet uzun bir dönem teşhis edilemeyebilir ve hiperglisemi yavaş gelişebilir. Bu sebeple daha erken aşamalarda,

hastanın diabetin klasik semptomlarından herhangi birini fark etmesi için hiperglisemik durumu yeterince şiddetli değildir. Teşhis edilemeyen hastalarda ise diabetin sebep olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir(2,6).

Karakteristik olarak hiperglisemi , makrovasküler (örneğin ;inme , koroner arter hastalığı) ve mikrovasküler (periferik sinir ve renal glomerulus) patolojiler DM'de gözlenebilir(6).

GDM ;gebelikle beraber ilk kez fark edilen veya gebelik sırasında başlangıç gösteren herhangi bir glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Artmış fetal-maternal morbitediyle ilişkisinin yanısıra anne ve çocuklarda uzun dönemde de etkileyebilmektedir(7).

Diabet ; hem fetusun hem annenin fizyolojik adaptasyonunu ciddi derecede değiştirebilir. Bu durum omuz distosisi ve diğer ciddi obstetrik komplikasyonlar gibi hamilelikte istenmeyen durumlara yol açabilir(8).

GDM'nin anneler üzerinde uzun dönem etkileri olabilir. Bunlar kardiyovasküler hastalıklar , obezite ve tip 2 DM gelişmesi sayılabilir(9).

GDM perinatal ve neonatal komplikasyonları da arttırır. Bunlar makrozomi , hipokalsemi , hipoglisemi , polisitemi , hiperbilirubinemi , respiratuvar distress sendromu (RDS) ve konjenital malformasyonlar olabilir(10).

GDM tanılı gebeler gebelik sonrasında Tip 2 Diabet gelişebilir. Tip 2 diyabetin ilerlemesini önlemek ve erken müdahale edebilmesi için yüksek riskli kadınların diabet açısından belirlenmesi ve takip edilmesi gerekir (11).

ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) ve ADA (American Diabetes Association)' nın şu anda geçerli olan tarama programına göre 24 ve 28. Gestasyonel haftalardaki gebelere tarama rutin olarak yapılır. Tarama önce 50 gram oral glikoz yükleme, eğer yüksekse 3 saatlik 100 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılır. WHO , FIGO , NICE rehberlerine göre doğrudan 75 gr OGTT şeklinde uygulanabilir (12-14).

Çalışmamızın ismi 'Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanı öngörüsünde ; fetal yumuşak doku ölçümlerinin yeri' olarak belirtilmiştir. Elde edeceğimiz veriler ile gestasyonel diyabetes mellitus tanısının transabdominal ultrason kullanılarak

öngörölüp görülemeyeceği, 50 gr Şeker yükleme tetkikinin fetal yumuşak doku ölçümleri ile tanı değerinin artırılması amaçlanmaktadır. Kliniğimiz Marmara bölgesinin en çok hastaya hizmet veren merkezlerinden biri olması sebebiyle kliniğimize gelen hastalardan yola çıkarak literatür ışığında uygulamalarımızı değerlendirmeye çalıştık.



2.GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

TARİHÇESİ

Diabet, hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. İnsülin üretimi, sekresyonu veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanır. (2). Diabetes Mellitus hastalığı antik çağlara dayanmaktadır.Sık idrara çıkma ile karakterize olması sebebiyle, 1500'lü yıllara dayanan Mısır elyazmaları aracılığıyla yerini almıştır.. Hintli doktorlar, madhumeha (bal idrarı) olarak adlandırdı ve hastaların idrarının karıncaları çekmesi sebebiyle hastalığı bu ismi verdi. Eski Hintli hekim Sushruta ve cerrah Charaka (MS 400–500) ise sınıflandırma yaptılar ve Tip 1 Tip 2 diye adlandırdılar.. Diabet kelimesi ise Kapadokyalı Aretaeus tarafından hastalık olarak tanımlanmıştır. Mellitus (Latince, 'bal gibi tatlı') terimi olarak ifadelendirildi. 1798'de İngiliz Genel Cerrah John Rollo tarafından insipitustan ayırt etmek için ilk kez adlandırılmıştır. (15).

EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

1980'den beri nüfus temelli verilere sıkça başvurularak küresel diyabet epidemisini ortaya koymaya çalışıldı. . Bu tarihlerde elde edilen veriler gösterdi ki ; en iyi ihtimal ile bazı ülkelerde değişkenlik göstermediği veya yetişkinlerde yaş standardize diabet prevalansı artmış olarak görüldü. Bu süreçte erkeklerde diabetin görülme sıklığı ikiye katlandığı gözlemlendi.Dünyadaki görülme sıklığı kadınlarda %60 arttı.1980 yılından sonra daha sık görülen hastalık 2014 yılında erkeklerin aleyhine gelecek erkeklerde daha yüksek prevalans görülerek değişti. (1, 16). Düşük ve orta gelirli ülkelerde diabet prevalansındaki yükseliş yüksek gelirli ülkelere göre daha fazlaydı. Diabet için önemli bir risk faktörü olan yağlanmanın, Avrupa kıtası ve yüksek gelirli Asya Pasifik ülkelerinden daha sık görülmesine, düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle artmasına sebep oldu. Bu durumun ortaya çıkışındaki sebeplerden ikinci sebep ise , diabette gözlenen bölgesel farklılıkların yetersiz fetal ve çocukluk beslenme alışkanlıkları veya genetik yatkınlık ile kısmen ilişkili oluşuna bağlı olduğu görülmüştür (1).

TANIM VE SINIFLAMA

İnsülin üretimi , salgılanması veya her ikisindeki bozukluklarla seyreden diabet , metabolik bir hastalıktır.Diabete eşlik eden kronik hiperglisemi nedeniyle organlar uzun dönemde etkilenmektedir.Özellikle göz , sinir , böbrek , kan damarları ve kalbin hasar ve disfonksiyonuna sebep olmaktadır(1).Diabete neden birçok patojenik mekanizma vardır.Hedef dokularda görülen insülin yetersizliği sebebiyle karbonhidrat yağ protein metabolizmalarında anormal durumlar meydana gelmektedir. Yetersiz insülin sekresyonu , yetersiz insülin sekresyonundan veya hormon salınımının karmaşık yollarında bir veya daha fazla noktada insüline karşı azalan doku duyarlılığından kaynaklanır. İnsülin salgılanma bozukluğu ve insülinin hücresel boyutta algılanışındaki bozulma sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur . Hipergliseminin birincil nedeninin hangisinden kaynaklandığını kestirmek çoğu zaman mümkün değildir(2).

Diabet vakalarının çoğu, iki geniş etiyopatogenetik kategoriye ayrılmaktadır.Tip 1 Diabet olan çeşidi , insülin salınımının mutlak eksikliğine bağlıdır. Bu tip diabet gelişim riskindeki bireyler, genellikle pankreatik adacıklarda ve genetik yapılarda meydana gelen otoimmün patolojik bir sürecin serolojik kanıtı ile tanımlanabilir. Diğer yandan, çok daha yaygın olan ikinci tipi olan, Tip 2 diabet olarak bildiğimiz sebebi ise insülinin hücreler tarafından algılanışı ve bunu telafi etmek için artırılan insülin sekretuar yanıtında oluşan direncin bir arada seyridir. Tip 2 Diabette çeşitli hedef dokularda klinik bulgu vermeyecek boyutta ancak dokularda fonksiyonel ve patolojik değişikliklere neden olacak bir süreci kapsayan hiperglisemi maruziyeti mevcut olabilmektedir (1).Diabete sebep olan birçok etyolojik faktör vardır ve kompleks bir hastalıktır.Bu sebeple tiplere ayrılıp sınıflandırılmıştır(17). Diabet gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olması sebebiyle bu konu üzerinde yapılan çok miktarda çalışma vardır. Gebelikte diabet ile karşılaşma iki farklı şekilde olur. Hastalar ya gebelik öncesinde diabetiktir ve bundan haberdardırlar ki buna Pregestasyonel diabetes mellitus denir veya hastalar gebelik esnasında tanı alır ki buna ise Gestasyonel diabetes mellitus denir (3). Hastalığın başlama zamanı , süresi ve oluşabilecek damar komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White gebelikte diabetikleri sınıflandırmış. Bu sınıflandırma zaman içerisinde düzenlenmiştir. 1986 da ise ACOG tablo 1'deki sınıflandırmayı önermiştir (18).

TABLO 1 ; ACOG ‘ A GÖRE GEBELİKTE DİABET SINIFLAMASI

SINIF	BAŞLANGIÇ	AÇLIK KAN ŞEKERİ	POSTPRANDİYAL GLUKOZ	TEDAVİ
A1	gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dL	Diyet
A2	gestasyonel	>105 mg/dl	>120 mg/dL	insülin
	BAŞLANGIÇ (YAŞ)	SÜRE (YIL)	VASKÜLER HASTALIK	
B	>20	<10	Yok	insülin
C	10-19 arası	10-19 arası	Yok	insülin
D	<10	>20	Benign retinopati	insülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati*	insülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	insülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	kalp	insülin

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında tip 1 DM, tip 2 DM, diğer tipler ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak önerilen klasik sınıflamasıyı yapmıştır; 2014 yılında yapılan ufak eklemeler ve güncellemelerle haeln kullanılmaktadır. (19).

1-Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsülin yetmezliği ve beta hücre harabiyetine neden olur.)

-İdiopatik tip

-İmmünolojik tip

2-Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsülin salgı bozukluğu ve insülin direnci mevcuttur.)

3-Diğer Spesifik Tipler

-İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler

-Endokrinopatiler

-Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler

- Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıklar
- İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen Diabetes Mellitus
- İmmün aracılı diabetin şekilleri
- İnfeksiyonlar
- Diabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

4-Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelikte glikoz intoleransının başlangıcı ve tanı koyulmasıdır.)

Sınıflandırmanın patogenezi açısından, Tip 1 ve Tip 2 DM'nin farklı genetik zemine karşı ayarlanmış aynı insülin rezistans bozukluğu olduğunu savunan hızlandırıcı hipotezi öne süren makaleler ve araştırmacılar olmuştur. Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasındaki farkın ise , Tip 1 DM nin genetik olarak daha duyarlı nedeniyle daha hızlı diabet yaptığı düşünülmüştür(20,21). Ayrıca artmış birçok metabolik stresin , oksidatif stresin , serbest radikallerin DM gelişiminde , patogenezinde ve komplikasyonların ortaya çıkışındaki süreçte önemli faktörler olduğu ortaya konulmuştur(22,23).

PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS(PDGM)

PDGM TANI

İnsülin üretimi, insülin sekresyonu veya her ikisinde beraber bulunan bozukluk sebebiyle kaynaklanan hiperglisemi devam eden DM , metabolik bir hastalıktır (2). Önceleri Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri kullanılıyordu. Son zamanlarda ise ; 2008–2009 yıllarında yapılan büyük sağlık kuruluşların görüşmelerinden sonra, Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) dahil olmak üzere çok sayıda obstetrik ve diyabet üzerine çalışan büyük kuruluşların temsilcileri ile uluslararası bir konsensus grubu kurulmuştur. Bu konsensusta; yüksek riskli kadınların standart özelliklerini kullanıldı. Prenatal dönemde ilk görüldükleri anda diabet vardır ya da yoktur şeklinde netleştirerek kriterleri kabul etmişlerdir. Bu kriterler (24);

1-Diyabet semptomları ile beraber rastgele alınan glukoz konsantrasyonunun $\geq 200\text{mg/dL}$ olması.

2- 8 saat ve üstü bir süreyi kapsayacak nitelikte sağlanan açlık sonrası alınan glukoz konsantrasyonunun $\geq 126\text{mg/dL}$ olması.

3- HbA1c $\geq \%6.5$ olması

4- 75gr OGTT'de 2.saat kan glukoz düzeyinin $\geq 200\text{mg/dL}$ olması

*Aşık hiperglisemi tablosundan emin değilsek 1. ve 3. madde farklı bir zaman diliminde tekrarlanarak tanı kontrol edilmesi önerilmiştir. (24).

'Bozulmuş glukoz toleransı' veya 'Bozulmuş açlık glisemisi' olarak adlandırılan gruplar mevcuttur.Bunlar DM 'nin tanı kriterlerine tam anlamıyla uymayan ancak normal gruba da dahil edilemeyen durumlardır.Bu gruplarda bulunan bireylerde ilerde DM gelişme riski yüksektir.Eğer açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasında ise bozulmuş açlık glisemisi tanısı alır.75 gr OGTT ' de 2.saat değeri 140-200 mg/dl arasında olanlar ise bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerdir.

TIP 1 DİABETES MELLİTUS (GENELLİKLE MUTLAK İNSÜLİN EKSİKLİĞİNE YOL AÇAN HÜCRE YIKIMI)

Tip 1 diabetes mellitus otoimmün bir hastalıktır.Tip 1 DM insülin sekrete eden pankreas adacık β -hücrelerinin T hücre aracılı kendini yok etmesi ile karakterize bir DM tipidir. (4).Tip 1 DM patogenezinde ana neden pankreas Beta hücrelerinin apoptozisidir ki bu esasında sürecin son adımındır. Uzun bir otoimmünitenin nihayetinde ve genetik altyapıyla β -hücre ölümü gerçekleşir.Klinik olarak DM olabilmesi için de belirli bir harabiyete ulaşması gerekir.İmmün hücreler arasında bulunan otoreaktif hücreler Tip 1 DM'nin başlangıcında önemli bir rol oynar.Bu otoreaktif hücreler ; β hücre apoptozunu indüklemek için en önemli efektör hücreler olarak kabul edilmiştir (25). Tip 1 diabetesin immün aracılı alt tipinin; immünolojik , metabolik ve genetik özelliklerle karakterize otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu otoimmünite elemanları arasında majör doku uyumluluk antijeni kompleksi (HLA) ve diabetesle ilişkili otoantikörlerin (DAA) varlığının rolünün büyük olduğu düşünülmektedir ve ciddi hiperglisemi ile ketoasidoza yol açabilecek ciddi insülin sekresyonu kaybının da bu otoimmün reaksiyona eşlik ettiği düşünülmektedir (26).Özellikle genç bireyler, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidozla tanı alabilirler.Diğerleri ise başka stres veya enfeksiyon varlığında hızlı bir şekilde ciddi ketoasidoza veya hiperglisemiye dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine neden olabilir. Özellikle yetişkinleri içine alan diğer grupta ise uzun

yıllar boyunca ketoasidozu önlemek için β -hücreleri fonksiyonunu yerine getirebilir.Yetişkinler uzun bir zaman boyunca insülin kullanımına bağımlı hale gelebilir ve ketoasidoz tablosunu yaşayabilirler(1,15).Tip 1 DM lerin bazılarında etyolojik faktör bulunamayabilir.Bu grup hastalarda ; otoimmüniteye dair bir veri yoktur , ketoasidoza eğilimli olurlar ve kalıcı insülinopenileri olur.Kalıtısal olan diabet formunda ; ne HLA ile bağlantısı ne de Beta hücre otoimmünitesi için immunolojik bağlantıları vardır.Klinik seyirindeki değişkenliğine göre insülin kullanıp kullanmayacağı belli olur(2).

Tip 2 Diabet (Kısmen İnsülin Direnciyle – İnsülin Direnci ile İnsülin Salgı Defektine Kadar Değişkenlik Gösteren – Seyreden)

Tip 2 DM hastalığının altında 2 ana patofizyolojik mekanizma vardır.

1-Pankreatik Beta hücre Fonksiyonundaki Defektler

2- İnsülin Direnci

Hastalık patogenezinin altında yatan temel faktörler bunlar olsa da altında multifaktöryel sebepler de vardır . Bireyler arası farklılıklardan hangi popülasyonda olduğu , hangi zamanda klinik bulgu verdiği gibi multifaktöryel sebepler vardır(27).Diabetli hastaların %90-95 ini oluşturan Tip 2 DM ; eskiden erişkin başlangıçlı diabet veya insüline bağımlı olmayan diabet (NIDMM) olarak adlandırılırdı.Tip 2 DM insülin direnci olan bireylerde veya insülin direncine sahip olan akrabalarında görülmektedir.Tip 2 DM si olan hastalar hayatları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duymayabilir.Tip 2 DM si olup insülin tedavisine ihtiyaç duyanlar hastalığın başlangıç döneminde insülin tedavisi almadan yaşamlarına devam edebilir.Çünkü hiperglisemi yavaş gelişmekte ve tanısı geç koyulabilmektedir.Erken aşamalarda hastalığın tanısının geç konulma sebebi , hastanın hiperglisemiyle alakalı semptomlarının yeterince şiddetli görülmemesi olabilir.Ancak tanı konulmayan zamanlardan dolayı hastalarda mikro veya makrovasküler komplikasyonların gelişme ihtimali artar(2,6).

Tip 2 DM ‘ de karakteristik olarak makrovasküler (inme , ateroskleroz , koroner arter hastalığı) , mikrovasküler (retina , periferik sinir , renal glomerulus) patolojiler ve hiperglisemi izlenebilir.

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabet, gebelik sırasında başlangıç gösteren veya gebelikle beraber ilk kez farkedilen herhangi bir glukoz intoleransı derecesi olarak tanımlanır.24-28 hafta gebeler için tarama yapılır ve bu sayede GDM tanısı daha çok koyulacaktır.Klinisyen GDM li hastaların yönetimini iyi bilmelidir.Maternal-fetal etkilerini , risklerini , obstetrik ultrasonla fetus gelişimini iyi takip etmelidir.Ayrıca doğum zamanlaması ve yönetimini ayarlamalı , intrapartum ve postpartum dönemde glisemik kontrolünü sağlamalıdır.GDM artmış maternal-fetal morbiditenin yanısıra uzun dönem komplikasyonlara sebep olabilmektedir(7).GDM prevelansı değişkenlik göstermektedir şöyle ki ; kullanılan tarama yönteminden çevresel faktörlere kadar birçok etken prevelansı değiştirmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan son raporda, yedi doğumdan birinin GDM'den etkilenebileceği belirtilmektedir (28).Gebelikte görülen bu hastalık fetal, maternal , perinatal , neonatal dönemde yüksek risk teşkil edecek komplikasyonlara sebep olur(29,30).Gestasyonel hem fetusu hem annenin sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir.Gebelik sırasında istenmeyen birçok duruma sebep olabilir ki bunlar omuz distosisi , sezaryen oranlarında artış örnek verilebilir(8).GDM'nin maternal uzun dönem etkisi olabilir ; obezite , sonrasında gelişen Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar sayılabilir(9).GDM perinatal ve neonatal komplikasyonları da artırır ki bunlar ; hipokalsemi , polisitemi , hipoglisemi ,respiratuar distress sendromu (RDS) , hiperbilirubinemi , makrozomi ve konjenital malformasyonlar olabilir(10). Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanılı gebelerin gebelik sonrası dönemde Tip 2 diabet teşhisi alma riski yüksektir.Diabet açısından yüksek riskli kadınlar erkenden belirlenmeli ve tanı konulmalıdır.Çünkü ilerleyen dönemlerde hayatını riske sokacak komplikasyonlar olabilmektedir(11).

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARAMA VE TANISI

TARAMA

Gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran diğer yayınlanmış veriler ile Hiperglisemi ve Advers Gebelik Sonucu (HAPO) çalışması ve maternal hiperglisemi sonuçlarına göre , Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), aşikar diabetes mellitusün tanısı olmadan ve tek aşamalı 75 gr oral glikoz tolerans testi

(OGTT) kullanılmadan gebeler için evrensel maternal hiperglisemi testini önermiştir. Ek olarak, IADPSG daha yüksek glukoz eşiklerin aşikar diyabete karşılık geldiğini ve GDM'yi tanımlamak için daha düşük eşik değerlerin kullanılabileceğini önermiştir. (31, 32). Diğer uluslararası kuruluşlar tarafından bu öneri onaylanmıştır (33-35). Bununla birlikte, 75 gr OGTT ile ilgili olarak yaygın kullanım göz önünde bulundurulduğunda maliyet , insan kapasitesi , altyapı gereksinimleri gebelik esnasında hastalar için hızlı sonuç veren bir teste ihtiyaç ve diğer lojistik kısıtlamalar nedeniyle zor olacağı düşünülmüştür (35-37).Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki ; 75 gr OGTT denenmeden önce ,50 gr glukoz uygulanarak alınan kan glukoz düzeyleriyle ile 75 gr OGTT yaparak tanısal hassasiyeti karşılaştırılmış , lakin anlamlı sonuç elde edilememiş. Ayrıca, çoklu eşiklerde Glukoz Tolerans Testi'nin doğruluğuna dair veriler de eksik görülmüştür (38).IADPSG kriterlerine göre 50 gr GCT ile değerlendirme ; yakın zamanda yapılan büyük çalışmalarda uygun görülmüştür(39). Kabul gören yaklaşım ışığında Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı'na göre risk grupları belirlenmiştir (12).GDM için risk sınıflması ise şu şekilde ;

Düşük Risk Grubu: Tamamı varsa rutin olarak kan glukoz testlerine gerek yoktur.

25 yaş altında olması

Gebelik öncesi normal kiloda olması

Anormal glikoz metabolizma öyküsü olmaması

Kötü obstetrik öykünün olmaması

GDM prevelansının düşük olduğu bir etnik grup üyesi olması

Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmaması

Orta Risk Grubu : 24-28.haftalar arasında aşağıdakilerden birini kullanarak kan glikoz testleri uygulanmalıdır.

İki basamaklı işlem : 50 gr GCT'den sonra yüklemde eşik değer saptanırsa 100 gr OGTT yapılır.

Tek basamaklı işlem : Tüm olgulara tanısal 100 gr OGTT yapılır.

Yüksek Risk Grubu: Aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası varsa yukarıdaki yöntemlerden biri kullanılarak kan glukoz testleri uygulanmalıdır.

Tip 2 DM için güçlü aile öyküsü

Ciddi obezite

Daha önceki gebeliğinde GDM , bozulmuş glukoz metabolizması öyküsü olması , GDM tanısı koyulmazsa gebeliğin 24-28. haftaları arasında bu testleri tekrarlanmalıdır.

Tablo 2 de izlenen ilk risk değerlendirmesi ile gebelik tespit edildiğinde tarama yapılmalıdır.

50 gr taramada plazma glukoz düzeyleri, son öğün zamanına ve günün saatine bakılmaksızın 50gr oral glukoz yüklemesi sonrası 1.saatte bakılır (38). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 50 gr tarama testinde eşik değerin 135 ya da 140 mg/ dL kullanılmasını önermektedir (14).

TANI

Evrensel kabul gören bir test yok.Kimi büyük kuruluşlar 50-100 gr OGTT yi baz alırken kimi büyük kuruluşlar 75 gr OGTT 'yi baz almaktadır.75 gr OGTT uygulanarak yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testini ADA ve WHO önermektedir.Ancak ACOG bir gecelik açlık sonrası 100 gr uygulanan glukoz ve 3 saatlik OGTT testinin yapılmasını önermiştir. Aşağıda 75 gr ve 100 gr oral glukoz yükleme testlerinin tanıda dikkat edilecek durumlar ve saatlik değerleri ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

Oral Glukoz Yüklenmesi		
ZAMAN	100 GR GLUKOZ	75 GR GLUKOZ
AÇLIK	95 mg/dL	92 mg/dL
1.SAAT	180 mg/dL	183 mg/dL
2.SAAT	155mg/dL	155 mg/dL
3.SAAT	140mg/dL	-

Test esnasında oturur durumda olunmalı ve sigara içilmemelidir.

Pozitif tanı için 100 gr Glukoz testinde en az iki pozitif, 75 gr glukoz testinde bir pozitif değeri yakalamak gerekmektedir (12).

Test en az 8 saat fakat 14 saati aşmayan açlık halinde olması gerektiği gibi; evvelinde 3 gün kısıtlanmamış diyet (150 gr karbonhidrat/ günden daha yüksek miktar) ve fizikel aktivite sonrası yapılmalıdır.

DİABETLİ GEBEDE MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

GDM ve PDGM ; gebelikte görülen hiperglisemilerdir. (40).Gebelikte şekeri yüksek seyredenlerde perinatal mortalite oranlarında artış gözlenmektedir.Ayrıca sonrasında Tip 2 DM gelişme ihtimali , konjenital malformasyonlar , sezaryen oranları ve makrozomik bebek görülme oranlarında da artış izlenmektedir.Diyet ve yaşam tarzı şekilleriyle kontrol altında tutulsa bile Tip 2 DM anne ve fetus ciddi bir durumdur ve tedavi , takibi düzenli şekilde yapılmalıdır.En korkulan istenmeyen durumlar ise; ölü doğumlar , konjenital malformasyonlar , yenidoğan ölümleridir. Perinatal mortalite, ölü doğumları ve neonatal ölümleri (28.günden önce canlı doğan bebeğin ölümü) içerir. Yürütülen çalışmalarda ; Tip 2 diabetli kadınlarda yüksek oranda perinatal mortalite oranları gözlenir. Tip 2 DM yönetiminin sağlık kurumlarında ilerleyen zaman daha kontrollü tedavi takibinin yapılması ile Tip 1 ve Tip 2 DM'de görülen fetal ve maternal komplikasyonların görülme ihtimalini neredeyse eşit seviyelere gelmiştir. (42).

GDM hem maternal hem yenidoğanda birçok komplikasyona sebep olmaktadır.Maternal olarak ; doğum indüksiyonu ,erken doğum ,sezaryen hatta acil sezaryen ,fetal makrozomiye bağlı perineal travma , uterin atoni ve preeklampsi gibi komplikasyonların arttığı görülmektedir. Bunun yanında yenidoğan sonuçları açısından bakıldığında sarılık , yenidoğan hipoglisemisi , omuz distosisi , preterm doğum , LGA , SGA , makrozomi, fetal distres, polihidramnios ve neonatal resüsitasyon ihtiyacı gibi birçok komplikasyona sebep olmaktadır.(43, 44). GDM'nin tekrarlaması ve diyabetin kalıcı olması uzun dönemde en önemli komplikasyonlardan biridir. GDM'li kadınlarda gelecekte tip 2 diyabet gelişme riski önemli ölçüde olmaktadır (45).

FETAL VE NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

ERKEN SPONTAN GEBELİK KAYBI

GDM erken spontan gebelik kaybı için yüksek riskli bir durumdur(46,47,48).Özellikle kötü glisemik kontrolü olan GDM'lilerde gözlenir.İyi glisemik kontrolü olan GDM'lilerde ise genelde gözlenmez.Bu yüzden glisemik kontrolün iyi regüle edilmesi gerekir(49).Bazı büyük kuruluşlar ; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) , Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) gibi kurumlar fetusun 500 gr'dan daha az olduğu veya 20.gebelik haftasından önce gerçekleşen gebelik sonlanmalarını düşük olarak yorumlamışlardır.GDM fetus,yenidoğan ve çocukları etkileyen ciddi bir hastalıktır(50).Kötü glisemik kontrollü PDGM ve gebelik öncesi ve ilk trimestirda maternal hiperglisemili gebelerde ; %15-20 spontan abortla ve/veya %5-10 unda doğum kusurları görülebilmektedir.Kötü glisemik kontrol erken spontan gebelik kaybı ile ilişkilidir(51).

PRETERM DOĞUM

Preterm doğumlar ; 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlardır.2005 yılından itibaren 34-37 hafta arası doğumlar geç preterm doğum olarak adlandırılırken , 34 hafta öncesi doğumlara erken preterm doğum olarak adlandırıldı.Bu sınıflandırmadaki amaç prematüriteye bağlı mortalite ve morbiditelerdir(52,53).GDM ve PDGM 'li hastalarda ; tedavi ve takibi sıkı şekilde uygulandığında perinatal ve antenatal morbitide ve mortalite azalmalar olmuştur.Tedavi ve takibi ne kadar sıkı düzenli olsa da bu hastaların normal gebelere göre preterm doğum için hala risk altındadırlar(54).

MALFORMASYONLAR

GDM ; konjenital malformasyonlar için risk faktörüdür.Maternal glokuz yüksekliği non spesifik bir teratojen olarak kabul görmektedir.Sıkı tedavi , takip , glukoz kontrolü yapılsa da ; GDM li gebelerde normal gebelere göre konjenital malformasyon görülme riski artmıştır.Yapılan çalışmalarda ; Annedeki glukoz yüksekliğinin erken dönemde seyretmesi ile konjenital malformasyon görülmesi arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur(55).Birinci trimestirdaki yüksek HbA1c

değerleriyle konjenital malformasyonların görülmesi arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır(56).Özellikle kardiyak defekt riski ve nöral tüp defektleriyle yüksek HbA1c değerleriyle ilişkisi vardır(57).Konjenital malformasyonlar ; GDM'li annelerin bebeklerinde en önemli ölüm nedeni olarak yerini almıştır ve tüm perinatal ölümlerin %40 ını oluşturmaktadır(58).Bu malformasyonlar birçok organı etkilemektedir.Malformasyonları tablo olarak özetlersek(Tablo 4) ;

Kardiak	Atrial Septal Defektler Ventriküler Septal Defektler Dekstrokardi Kardiyomegali	Büyük Damar Transpozisyonu Aort Koarktasyonu Fallot Tetralojisi Trunkus Arteriozus
Santral Sinir Sistemi	Nöral Tüp Defektleri Anensefali	Holoprozensefali
Renal	Hidronefroz Renal Agenezi	Üretral Duplikasyon
Gastrointestinal	Duodenal Atrezi Anorektal Atrezi	Omfalosele
Spinal	Kaudal Regresyon Sendromu	Sakral Agenezi

FETAL BÜYÜME KISITLAMASI(IUGR)

Fetusun ırk ve cinsiyetine göre de değişen bir bebeğin büyüme potansiyeli açısından normalden daha az fetal büyüme oranı olarak tanımlanır.IUGR yani fetal büyüme kısıtlılığı ile SGA yani gebelik haftasına göre küçük bebek tanımları arasında ince farklılıklar vardır. SGA(gebelik haftasına göre küçük bebek) doğum ağırlığının büyüme çizelgesindeki populasyon normlarından daha düşük yani gebelik yaşı için yüzde 10'dan az olması halidir.SGA doğum ağırlığını ifade eder ve intrauterin takiplerdeki büyüme eğrisi göz önüne alınmaz.Ancak IUGR'da gebelik süresince herhangi bir nedenden dolayı intrauterin büyüme yavaşlaması olabilir ve IUGR 'lılar gebelik yaşına uygun bir doğum ağırlığına sahip olabilir. Bu nedenle IUGR klinik bir tanıdır(59).IUGR genetik , maternal , fetal ve plasental kaynaklı olabilir. IUGR ' ın yaklaşık üçte ikisi fetal çevre , yaklaşık üçte biri genetik nedenlerde olmaktadır(60).

Annede bulunan kan dolaşımını etkileyen çeşitli hastalıklar da ; uteroplasental kan akımında azalmaya neden olur ve IUGR ile sonuçlanabilir(61).Bu hastalıklar arasında vaskülopati ile ilişkili diabet , PDGM ve GDM olabilir.

GEBELİK YAŞI İÇİN BÜYÜK FETUS (LGA) VE MAKROZOMİ

İki durumda yüksek fetal büyüme terimi kullanılır:

1-Makrozomi

2-(LGA) Gebelik yaşı için büyük fetus

LGA (gebelik yaşı için büyük fetus) ; genellikle gebelik yaşına göre 90. persentil veya üzerinde fetal veya neonatal ağırlık olarak tanımlanır.Makrozomi ise genelde 4500 gram ve üstü doğumlar için tanımlanır(62).Makrozomi ve LGA ; GDM ile ilişkili en sık görülen neonatal yan etkilerden biridir.Yapılan bir çalışmada ;GDM ‘ li anne bebeklerinde LGA için %47 lik insidans belirtilmiştir(63). Rapor edilen makrozomi oranları ise % 29 ile %56 arasında değişmektedir (64-66). Prospektif bir kohort çalışması, hızlandırılmış fetal büyümenin gebeliğin 20 ila 28. haftaları kadar erken başlayabileceğini gözlemledi(67). Randomize çalışmaların sonuçlarına göre , maternal hiperglisemili bir kadının LGA veya makrozomik bebek sahibi olma ihtimali önemli ölçüde artırdığını göstermiş(68-71).Ayrıca annenin aşırı kilo alımına (40 lbs-18 kg) neden olur(72). Buna karşılık makrozomi, ameliyatla doğum riskinde artış ve omuz distosisi ve bununla ilişkili komplikasyonlar gibi olumsuz neonatal sonuçlar ile ilişkilidir; brakial pleksus yaralanması, kırık ve neonatal depresyon örnek verilebilir(73-78).Diabetik annelerinde trunkal asimetri(omuz veya karın büyüklüğünün başa oranındaki orantısızlık) riskleri de artmış görülmektedir(79-80). Klinisyenler tarafından makrozomiye ilişkin bir derecelendirme sistemi yapılmış.Şu şekilde sınıflandırılma yapılmış ; 4000 g ile 4499 g arasında doğum kilosuna sahip

yenidoğanlar için 1. derece, 4500 g ile 4999 g arası için 2. derece ve 5000 g'ın üstündeki yenidoğanlar ise 3. Derece makrozomi şeklinde nitelendirilmiştir. Bu sistemi kullanarak, operatif doğum veya sezaryen ile ilgili karar verme sürecinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (81).

Retrospektif bir çalışmada ; GDM'si olmayan normal kilolu ve obez kadınlarda LGA prevalansı yüzde 7.7 ve 12.7 idi(82).GDM ' si olan kadınlarda ; LGA görülme sıklığı normal kilolu ve obez kadınlara göre 2 kat daha fazlaydı.Açıklayıcı olmasına rağmen birçok faktör doğum ağırlığını etkiler ki bunlar ; annenin ağırlığı , gebelikte aldığı kilo ve glisemik kontrol gibi çeşitli faktörler. Makrozomiye neden olan 2 ana sebep ; devamlı veya aralıklı maternal ve fetal hiperglisemi olduğu düşünülmektedir. Fetüsten salınan büyüme hormonu , insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri; fetusta lipid birikimine ve buna bağlı olarak fetüste makrozomiye neden olabilir.Annedeki lipid seviyelerindeki anormallikler de bu durum için önemli bir durum olarak sayılabilir(64, 65).

Tip 1 DM li hastalarda LGA ve makrozomi görülmesinin tahminiyle ilgili yapılan çalışmalarda , glisemik kontrolle ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiş.Makrozomi ve LGA görülen yenidoğanlar ile ilgili riskleri belirlemek için yapılan araştırmalarda ; annenin perikonsepsiyonel dönemden 1.trimesterda dahil edildiği dönemde glisemik kontrolle ilgili HbA1c>% 7 olması risk açısından anlamlı bulunmuş.Yüksek açlık glukoz , HbA1c >% 6.5 ve / veya postprandial kan glukozunun artmış olması ya da normal HbA1c seviyesine rağmen epizodik artmış postprandiyal kan glukozu düzeylerinin anlamlı olduğunu gösteren veriler de mevcuttur.Yapılan başka araştırmalarda ise ; 26-34 hafta gebeliklerde ; HbA1c>%6 olmasının, LGA prevalansının artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (85-92).

AÇIKLANAMAYAN FETAL ÖLÜM

Açıklanamayan Fetal Ölüm , diabet ile komplike gebelerde rastlanabilecek en ağır durumlardan biridir. Açıklanamayan fetal ölümler araştırıldığında ; büyük çoğunluğu gestasyonel haftasına göre daha büyük ultrason ölçümleri olan fetüslerde ve/veya 35 hafta veya üzerindeki gebelikleri kapsamaktadır.Açıklanamayan fetal ölüm görülme sıklığı %1 civarındadır(93,94).Fetal ölüme sebep olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir ve çeşitli fikirler öne sürülmüştür.Bunlardan bazıları ; glukozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan oksijen tutuşundaki güçlük suçlanmakta ve neticesinde oluşan hipoksiden veya glukozun hareketleriyle su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmiştir(95,96).Fetusun insülin seviyelerindeki patolojik yükselme , fetusun metabolik hızını ve oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Açıklanamayan fetal ölüm gerçekleşen diabetik anne fetüslerinde yapılan incelemelerde ; plasenta koryonik villuslarında ise yaygın ödem olduğu ve fetusların makrozomik olduğu görülmüştür (97).

POLİHİDROAMNİOS

Polihidroamnios , GDM li hastalarda sık görülen bir durumdur ve tanımlaması şu şekildedir ; dört cepte 25 cm'den veya bir cepte 8 cm'den fazla olan amniyotik sıvı indeksi (AFI) değeri olmasıdır.Fetal poliürinin katkısı bilinmesine rağmen , GDM deki etyolojisi kesin değildir. GDM olmayan gebeliklere karşı GDM'deki etkisi de belirsizdir . Yapılan 2 çalışma göstermişki ; GDM ilişkili polihidroamnios perinatal morbidite ve mortaliteyi arttırmamış(98,99).Yapılan 3.başka bir çalışma ise ; komplike olsun ya da olmasın, polihidramniyozlu tüm anormal olmayan gebeliklerde ölü doğum riskinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir(100).GDM li gebelerde artmış

fetal maternal komplikasyonlar görülmekte ve %1,5-66 arası oranda bir polihidroamnios görülmektedir(101-103).Polihidroamnios , hiperglisemi nedeniyle fetal makrozomi diabetik bebeklerde görülmektedir ancak GDM li gebelerde daha fazla görülmektedir.Etyolojisinin bilinmediği öne sürülen çalışmalarda gösterilmiştir.Yapılan başka bir çalışmada ; fetal hiperglisemi ve buna bağlı poliüri ile beraber fetal yutkunmadaki muhtemel yavaşlamaya bağlı meydana geldiği ileri sürülmektedir (104).

NEONATAL ETKİLER

Önceki zamanlarda fetal iyilik hali ve maturasyon testleri bulunmadığında , diabetik annelerde açıklanamayan fetal ölümü engellemek için diabetik annelerin bebekleri erkenden doğurtulurdu.Bu nedenden dolayı yenidoğanlarda preterm doğuma bağlı ölümler meydana gelmekteydi.Günümüz teknolojisi ve yapılan çalışmalarla bu durum değişti.Hala preterm doğum sıklığı diabetik annelerde risk iken ; yenidoğan bakımındaki gelişmelerle GDM li anne bebeklerinin yenidoğan sonuçlarında büyük ilerlemeler kaydedildi.Ancak preterm doğuma bağlı morbitide riski devam etmektedir(105). GDM ile komplike olan gebeliklerin yenidoğanlarının, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, solunum sıkıntısı ve / veya kardiyomiyopati dahil olmak üzere çok sayıda, sıklıkla geçici morbidite riskinde artış olduğu bildirilmiştir(106,107).Bu riskler büyük ölçüde maternal hiperglisemi ile ilişkilidir. Önceki çalışmaların aksine, Antenatal Geç Preterm Steroidler (ALPS) çalışmasından elde edilen verilerin ikincil bir analizi, GDM'nin neonatal solunum sonuçlarında klinik olarak anlamlı bir farkla ilişkili olmadığını buldu. Ancak, her katılımcının

glukoz kontrolü ve diyabet tedavisi hakkında bilgi mevcut değildi. İyi glisemik kontrol, GDM'li kadınların bebeklerinde solunum problemi riskini azaltmış olabilir.

RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU(RDS)

Respiratuvar Distress Sendromu (RDS) ; sürfaktan olarak bilinen -fosfolipid karışımını (ağırlıklı olarak desatüre edilmiş palmitoil fosfatidil kolin) bünyesinde barındıran- yüzey aktif özellikteki maddenin eksikliğinden kaynaklanan klinik duruma denir.Sürfaktan ise ; alveolleri genişleterek alveol stabilitesini korumak için gereken basıncı azaltan, alveoler yüzey gerilimini düşürmeye yarar. Sürfaktan azaldığında , yenidoğanlar alveoler kompartmanların şişirilmesi için gereken artmış inspiratuvar basıncı üretemeyebilir ki bu da ; ciddi atelettazi gelişmesine sebep olabilir.Sürfaktan eksikliği ayrıca ; açık olan alveollerin düşük hacimde tutmakta yetersiz olabilir(109).

RDS için en önemli risk faktörü preterm doğum olarak kabul görmektedir(110).GDM li gebelerde normal gebelere göre preterm doğum ihtimali artmıştır(111,112). Ayrıca, gebelikte diyabet, RDS için bağımsız bir risk faktörü kabul edilir (113).37. gebelik haftasına kadar normal gebeliklerin tümüne yakını akciğer matüresi tamamlanmış olarak kabul edilmektedir.GDM li annelerin bebeklerinde akciğer maturasyonunun 38 buçuk haftaya kadar tamamlanamadığı düşünülmektedir.Bu akciğer matürasyonundaki gecikmeden ise hiperglisemi ve hiperinsülinemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir(114).

HİPOGLİSEMİ

Yenidoğanın kan seviyelerinin 40mg/dL'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır.Diabetik annelerin bebeklerinde ve yenidoğanın ilk 24 saatinde sık rastlanır(115). Hipoglisemi, glisemik kontrolü kötü olan GDM 'li annenin

yenidoğanında görölür.Doğum sonrası meydana gelen yüksek glukozun kesilmesine bağı ve intrafetal dönemde meydana gelen hiperinsülinizmden dolayı olmaktadır. Özellikle ; LGA ve makrozomik bebekler ve glisemik kontrolü bozuk anne bebekleri hiperinsülinemi ve bunun sonucunda hipoglisemi gelişimi daha yüksektir (116,117).

HİPOKALSEMİ

Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olması hipokalsemi olarak adlandırılır.GDM li anne bebeklerinde görölme sıklığı %5-30 arasındadır(118).Gebelikte eğer iyi glisemik kontrol sağlanırsa hipokalsemi görölme ihtimali azalır.Genelde semptomsuz seyreder ve tedavi ihtiyacı olmadan düzelir.Hipokalsemi açısında bu nedenle rutin tarama önerilmiyor. Serum kalsiyum konsantrasyonu; eğer yenidoğanda apne ,taşipne , uyuşukluk , titreme ve nöbet benzeri tablo izlenen ve prematürite, asfiksi, solunum zorluğu veya şüpheli enfeksiyon sebebiyle tedavi veriliyorsa mutlaka takip edilmelidir (115, 118).

POLİSİTEMİ

Polisitemi ; santral venöz hemotokrit değerinin %65 in üzerinde olması olarak tanımlanır.Diabetik anne bebeklerinde , diabetik olmayan anne bebeklerine daha sık görölür(115). Diabetik annelerde hiperglisemiye bağı kronik fetal hipoksemi oluşumu ve bunun neticesinde eritropoietin konsantrasyonundaki artış nedeniyle polisitemi olduğı düşünölmektedir(119).

HİPERBİLİRÜBİNEMİ

35 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda toplam serum veya plazma bilirubin düzeyinin 95 persentilin üzerinde olması hiperbilirübinemi olarak tanımlanır(120).Yapılan çalışmalarda ; diabetik anne bebeklerinde özellikle preterm

doğum olan bebeklerde görülme sıklığı %11-29 arasındadır(121). Ayrıca makrozomi , polisitemi ve zayıf maternal glisemik kontrol olması diabetik anne bebeklerinde hiperbilirübinemi görülmesine sebep olabiliyor(121,122).

KARDİYOMİYOPATİ

Diabetik anne bebekleri geçici hipertrofik kardiyomiyopati açısından riski bulunmaktadır.Makrozomik yenidoğanlarda ve glisemik kontrolü kötü olan diabetik anne bebeklerinde daha sıklıkta izlenmektedir(123,124). Ventriküllerin boyutunda küçülme ile interventriküler septumda (IVS) kalınlık artışı ve sol ventrikül çıkışının daralması sonucu sol ventrikül çıkışındaki tıkanıklık olması en belirgin değişiktir.Genellikle bebekler asemptomatik olurlar yalnız %5-10 kadarında kalp yetmezliği , zayıf kardiyak output veya solunumu sıkıntısı gözlenebilir.Kardiyomiyopati plazma insülin seviyesi normale döndükçe düzelir ve geçici bir durumdur.Semptomu olan bebekler iki haftalık destek tedavisi sonrası normale dönerler ve ekokardiyografik bulguların düzelmesi ise 6 ayı bulabilir(125).

DOĞUM TRAVMALARI

Makrozomi , doğum travmalarının başlıca sebebidir ve özellikle omuz distosisi yapar.Makrozomili diabetli anne bebeklerin yaklaşık üçte birinde omuz distosisi görülebilir.Perinatal asfiksi , kalvikula ve humerus kırığı brakial pleksus hasarı açısından da risk artışına sebep olur(115,126,127). Diabetik anne bebeklerinde daha yüksek göğüs kafa oranı ve omuz kafa oranı sebebiyle omuz distosisi daha sık görülür (128).Ayrıca makrozomik bebeklerdeki orantısız büyüme de omuz distosisi görülme sıklığını artırır.

MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

DIABETİK KETOASİDOZ

Diabetik olanlar gebelerde glisemik kontrolü sağlanması ve iyi bir şekilde devam ettirilmesi gerekir. Gerek gebelikte meydana gelen birçok fizyolojik süreç gerekse yaşayabileceği birçok patolojik süreç glisemik kontrolü kötü etkileyebilir. Multifaktöryel birçok nedene rağmen ; diabetik annelerde ketoasidoz görülme sıklığı %0,5-3 arasında değişmektedir(129).

Diabetik ketoasidoza neden olan sebepler şunlardır ; kısmi veya total insülin eksikliğiyle birlikte insülin ile karşı etki mekanizmasına sahip glisemik kontrolü sağlayıcı diğer hormonların yani, glukagon, glukokortikoidler, katekolaminler ve büyüme hormonu miktarlarının aşırı artışlarından kaynaklanır. Gebelikte glisemik kontrol ; insülin tedavisindeki eksiklikler veya sistemik enfeksiyonlar sebebiyle daha kötü hale gelebilir insülin direncini ortaya çıkarabilir. Fetal akciğer gelişimi için uygulanan steroid tedavisi , insülin karşıtı olan hormonların yükselmesi ve beta mimetik tokolitik ajanların kullanımı ketoasidoz tablosuna sebep olabilir(130). Gebelikte; gebe olmayanlarda olduğu gibi, karın ağrısı, poliüri , polidipsi ,susuzluk , bulantı ,kusma semptomları ile karşımıza çıkabilen bu durum aynı zamanda şiddetli bir boyutta ise, zihinsel durumda değişiklikler görülebilir. Laboratuvar bulguları; arter kan gazı pH değerini 7,30'un altına düşüren asidemi, ketonemi , genellikle 250 mg/dL'nin üzerinde seyreden hiperglisemi, ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyreder (131). Gebe olmayanlarda hiperglisemi daha şiddetli seyreder , ancak diabetik ketoasidoz gebelikte çok daha düşük kan glukoz düzeylerinde ortaya

çıkabilir (132).Hipergliseminin şiddetli seyretmesi ; annede ozmotik bir diürece sebep olabilir ve uterus perfüzyonun bozulmasına sebep olabilir. Bu da ; ketoasidoz ile birlikte hayatı tehdit eden hipoksemi ve fetal asidoz gelişimine sebep olur. Bu tür bir durumda ; preterm doğum riskindeki artış ve fetal mortalite oranının % 9-36 arasında , maternal mortalite %1 den aşağı olsa da yine de acil obstetrik bir durum olarak kabul edilir(129).

RETİNOPATİ

25-65 yaş arasında görülen körlüğün en önemli sebebidir.Diabetik retinopatinin prevalansı diabetin süresi ile doğru orantılıdır.Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre iki sınıfa ayrılır.Preproliferatif evrede ; mikroanevrizmalar ve eksüdasyon görülürken , proliferatif evrede ; neovaskülarizasyon ve iskemi görülür(133).

Gebeliğin diabetik retinopatiyi nasıl kötüleştirdiği bilinmemesine rağmen tedavi ve takibi yapılması gerekli bir durumdur.Bu nedenle diabetik gebelerde gebelik öncesi ve ilk trimestırda göz muayenesi önerilir. Hastada gebelik önce retinopati görülmüşse , daibetle birlikte eşlik eden kardiyovasküler problemleri varsa daha yakından tedavi ve takibi yapılmalıdır.Retinopati gebelik sonrası spontan geriler ancak diabetik retinopati var diye gebelik sonlandırılmaz(134,138).

NEFROPATİ

300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması nefropati olarak tanımlanır.Mikroalbüminüri ise 30- 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması olarak tanımlanır ve kardiyovasküler hastalıkların ve nefropatinin erken bulgusudur.Gebelik nefropatiyi hızlandıracak bir etki yapmaz nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır(139).

Diabet , son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerindedir.Nefropati diabetik hastaların yaklaşık yarısında gelişebilir.Nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diabetik komplikasyondur. HbA1c düzeyi %10 ve üzerinde nefropati riskinde ciddi artış izlenmektedir.Ayrıca preeklampsi ve kronik hipertansiyon oranını ciddi oranda artırır(140).

NÖROPATİ

Diabet ile ilişkili riski artan diğer bir komplikasyon nöropatidir.Otonom ve periferik sinirlerin tutulumu diabetleri annelerde görülen diğer bir komplikasyondur(141).

Diabetik nöropatilerin en sık karşılanları ise şunlardır ;

- Bireysel kranial ve periferik sinir tutulumu (okülomotor siniri (kranial sinir III) ve median siniri etkileyen fokal mononöropatlere neden olan)
- Torakal ve lomber sinir kökü hastalığı (poliradikülopatiye neden olan)
- Multiple periferik sinirlerin asimetrik tutulumu (Mononöropati multipleks ile sonuçlanan)
- Distal simetrik polinöropati
- Otonom nöropati(142)

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi gelişme riski ; GDM ‘si olan kadınlarda GDM ‘si olmayan kadınlara göre daha fazladır. İnsülin direnci, GDM'nin nedenidir ve ayrıca bu bulgudan sorumlu olabilecek preeklampsi gelişimi ile ilişkili görünmektedir(143,148).Yapılan birkaç çalışmada ; orta trimester insülin direnci ile preeklampsi arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiş(148,152).GDM ayrıca gestasyonel hipertansiyonla da ilişkisi vardır(152).Preeklampsinin tanımı ; 20. gebelik haftasından sonra, daha önce normotansif bir gebeye en az iki saat aralıklarla yapılan ölçümler neticesinde sistolik

kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olmasının yanısıra proteinüri varlığı ya da proteinüri tespit edilemeyen durumlarda yeni başlayan hipertansiyona, aşağıda açıklandığı gibi önemli end organ disfonksiyonu belirti veya semptomları eşlik etmesiyle tanı alır . Ayrıca en az 4 saatlik ara ile en az iki kez sistolik kan basıncının 160 mmHg veya diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzerinde tespiti halinde proteinüri ya da aşağıdaki belirti ve semptomların eşlik etmesine bakılmaksızın şiddetli preeklampsi tanısı konulabilir (153,156).

--Yeni başlayan görsel veya serebral bozukluk

-Şuur bulanıklığı

-Şiddetli baş ağrısı ("şimdiye kadar yaşanan en kötü baş ağrısı") veya analjezik tedaviye cevapsız ve ilerleyen baş ağrısı

-Fotopsi (ışık çakmaları) veya scotomata (görme alanında daralma, karanlık alanlar veya boşluklar)

--Akciğer Ödemi

--Trombosit sayısında azalma(<100.000 trombosit / mikroL)

--İlerleyici böbrek yetmezliği; serum kreatinin düzeyinin 1.1 mg / dL'nin üzerinde olması veya açıklanabilecek bilinen bir böbrek hastalığı olmamasına rağmen serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması

--Şiddetli sağ üst kadrın ve epigastrik ağrı ve anamnezde belirtilen başka bir hastalıkla izah edilemeyen serum transaminaz konsantrasyonunda 2 kat veya daha fazla artış olması

Preeklampsi diabetik gebelerde de preterm doğuma çok sebep olabilir.Preeklamptik diabetik annelerde normotansiflere preterm eylem görülme ihtimali 20 kat artmıştır(157).

Pregestasyonel diabetli kadınlarda da ; preeklampsi ve hipertansiyon riski artmıştır.Kötü glisemik kontrolün buna sebep olduğu düşünülmektedir(158).

Preeklampsili kadında yeni başlayan , generalize tonik-klonik nöbetler ve/veya koma oluşumuna eklampsi adı verilmiştir.Preeklampsi şiddetli ucundaki çeşitli klinik durumlar ve preeklampsinin konvulsif hali içerisinde yer alır.(153,159).

ENFEKSİYONLAR

İmmün sistemdeki değişikliklerden dolayı gebelik enfeksiyona açık bir süreçtir.Hemen hemen tüm enfeksiyon tiplerinde artış görülebilmektedir.Diabetik olmayan gebelerde enfeksiyon görülme ihtimali %20-25 civarındayken pregestasyonel diabetli gebelerde bu oram %83'e varmaktadır.Postpartum dönemde de sağlıklı gebelere kıyasla enfeksiyon riski 5 kat artmıştır(160).

TEDAVİ

DİYET:Gebeler için kalori gereksinimi kiloya göre değişmektedir.İdeal kiloya sahip gebeler için kalori gereksinimi 30 kcal / kg / gün , obez kadınlar için kalori gereksinimi 22-25 kcal/kg/gün; ve morbid obez kadınlar için kalori gereksinimi 12-14 kcal/kg/gündür.Ketozisi engellemek için obez kadınlarda günlük alınması gereken minimum kalori miktarı 1800'dür.Düşük kilolu kadınlar için ise günlük kalori gereksinimi 35-40 kcal/kg/gündür(161).GDM 'li gebelerde hem fetal hem maternal komplikasyonları önlemek için ; beslenme tedavisinin, ketoz oluşmaması, glisemik kontrolün sağlanması, hamilelikte uygun kilo alımının üstüne çıkılmaması için yeterli enerji seviyelerini sağlanmalıdır(162).

EGZERSİZ

İnsülin doku duyarlılığını artırması ile beraber glisemik kontrole de katkı sağladığı için kas kütlesini artıran egzersizler diabetli gebelere önerilmektedir. Hem postprandiyal kan glukozları hem açlık glukoz konsantrasyonları egzersiz sayesinde azaltılabilir(163,165). Egzersiz ile insülin ihtiyacı bazı GDM 'li gebelerde azaltılabilir(166,167).

İNSÜLİN

Diyet ve egzersize rağmen glisemik kontrol sağlanamıyorsa , antihiperglisemik ilaçlar başlanır(168). Hiperglisemiyi kontrol altına almayı hedefleyen tıbbi tedavi ihtiyacı gereken gebelerde iki farmakolojik seçenek olmasına rağmen ; ACOG 'un kabul ettiği tercih insülin kullanılır(169). Özellikle beslenme tedavisi ile devam etmek isteyip insülin tedavisine katılmayı reddeden ya da diyetle regülasyon sağlanabilecek durumda iken diyetle uyumsuzluk sergileyenler için bir alternatif olarak oral antihiperglisemik ilaçlardan metformin ve gliburid tercih edilebilir(168,171). ADA ve ACOG insülin tedavisi başlamak için belirli limitler kabul etmiştir. Ancak bu limitler pregestasyonel diabetes mellitus için geçerli değildir. GDM glukoz değerleri ADA ve ACOG için şunlardır ;

-Açlık kan glukozu >95 mg / dL

-Bir saatlik postprandiyal kan glukozu >140 mg / dL

-İki saatlik postprandial kan glukozu >120 mg / dL olması halinde insülin tedavisi önerilmektedir (14, 172).

GDM-PDGM ANTENATAL İZLEM

İyi glisemik kontrolün sürdürülmesi, gestasyonel diabetes mellitus ile ilgili komplikasyonların sıklığını ve / veya şiddetini azaltmak için anahtar müdahaledir. PDGM li gebelerde ise herşeyden önce gebelik öncesi takibi başlanmalıdır ve izlenecek yol dikkat edilecek hususlar şu şekildedir (173) ;

-Gebelik öncesi tıbbi komplikasyonların taranması ve komplikasyon varlığında izlenmesi hatta gerekli ise müdahale edilmesi (hipertansiyon , kardiyovasküler hastalık , ketoasidoz , troid hastalığı , nefropati , retinopati)

-Olumsuz sonuçları mümkünse ortadan kaldırmak, mümkün değilse en aza indirmek için zamanında müdahale ile obstetrik ve diabetik anne bebeklerinde oluşabilecek fetal komplikasyonların izlenmesi (örneğin, makrozomi , preeklampsi , konjenital anomaliler)

-Glisemik kontrolün sağlanması ve korunması (Glisemik kontrol , herhangi bir diyabetik gebeliğin yönetiminin temel taşıdır.)

PDGM 'li gebelerde her trimesterde HbA1c bakılması önerilmektedir.Bazen her ay veya 2 ayda bir de HbA1c bakılması istenen durumlar olabilir.Bu durumlar ; bazen glisemik kontrolde, özellikle glukoz ölçümünü ve diyet ayarlamasını kendisi yapan bireylerde insülin dozu ayarlaması da dahil takibin eksik veya yanlış yapılması durumunda oluşacak problemlere hızlı müdahale açısından erkenden HbA1c bakılabilir.Gebelikte HbA1c ne kadar sıklıkta takip edileceği belirsizdir.HbA1c gebe olmayan kadınlarda yılda en az iki kere bakılmalıdır yalnız gebelikte oluşan değişikliklerden dolayı takip sıklığı artırılabilir.İlk ziyaretten başlayarak en azından her trimesterde HbA1c bakılmasını ACOG önermektedir(174).ADA önerilerine göre HbA1c aylık da bakılabilir(175).

Gestasyonel diabette durum farklı olabilir.Gebenin farmakolojik tedavi alıp almamasına , beslenme düzenine , egzersiz yapıp yapmadığına ve glisemik kontrolün yapılıp yapılmadığına göre düzenli takipleri yapılıp ona göre takip programı belirlenir.Özellikle diyetle regülasyon sağlanamayıp farmakolojik tedavi ihtiyacı doğan glisemik kontrolü sağlanamayan GDM ' li gebelerde (White A2 GDM) ölü doğum riskinde yükselme sebebiyle detaylı takibinin uygun olacağı düşünülmektedir.Sadece beslenme düzenlenmesiyle glisemik kontrolü sağlanan White A1 GDM 'lerde diabetik olmayan gebelerle benzer seyrederek.Bu nedenden ötürü ; takip sıklığı diabetik olmayan gebelerle benzer sürdürülebilir(176,179).

İyi glisemik kontrol elde etmek için insülin veya oral antihiperglisemik ajana ihtiyaç duyan kadınlarda ve glisemik kontrolü zayıf olan tüm kadınlarda haftada iki kez

nonstres testi ve 32. gebelik haftasından itibaren amniyotik sıvı indeksi ölçülmesi öneriliyor. GDM ile komplike olan gebeliklerde antenatal fetal testi destekleyen kanıtlar, çeşitli antenatal test rejimleri ile izlenen bir grup gebelikte hiç veya nadir fetal kayıp bildiren gözlemsel serilerden elde edilen verilerden oluşmuştur.(180,181). Özel olarak GDM'li kadınların antenatal obstetrik yönetimini değerlendiren randomize çalışma yoktur ve az sayıdaki kohort ve vaka kontrol çalışmalarından elde edilen bulgular sonuçsuzdur.

Gelişen uygulama modeli, fetal testin kullanımını GDM'nin ciddiyetine ve olumsuz gebelik sonucu için diğer risk faktörlerinin varlığına dayandırmaktır. Üçüncü trimesterde testi başlatma zamanlaması, test sıklığı(Non Stress Test((NST)) ve biofizik profili((BFP))) ve kullanılan testler kuruma ve uygulama ortamına göre değişir.Yapılan bazı çalışmalarda ; GDM 'li gebelerde erken doğum riskinin yüksek olduğunu göstermiş(182,183). Bu, genellikle öglisemiye sürdürmek için insülin veya oral antihiperglisemik ajana ihtiyaç duyan veya yetersiz kontrol edilen kan şekeri düzeylerine sahip kadınların, gebelik öncesi diyabeti olan kadınlarla aynı şekilde yönetilmesini önermektedir. Bu kadınlar tipik olarak, genellikle gebeliğin yaklaşık 32. haftasında başlayan periyodik doğum öncesi testlere tabi tutulur. Haftada iki kez amniyotik sıvı indeksi ile stressiz testler gerçekleştirilmesine rağmen, haftalık testlere göre haftada iki kez test yapılmasını veya gebeliğin ilerleyen haftalarına göre 32. haftada başlatılan testi destekleyen güçlü bir kanıt yoktur. Örneğin, diğer bazı tıp merkezleri nonstres testine 32. haftada başlar ve 36. haftada iki kez artar. ACOG, insülin veya oral ajanlarla tedavi edilen tüm kadınlar için gebeliğin 32. haftasından başlayarak antenatal fetal değerlendirme önermiştir(184).

Yalnızca beslenme terapisiyle öglisemik kadınlar için ; Bunun aksine, tek başına beslenme tedavisi ile öglisemik olan (A1 GDM sınıfı) ve başka gebelik komplikasyonları(makrozomi,preeklampsi,fetal büyüme geriliği,polihidroamnios ve oligohidroamnios) olmayan kadınların , ölü doğum riskinde artış olmadığına dair bazı kanıtlar vardır(185). Bu nedenle, doğum öncesi fetal sürveyansın ihmal edilmesi bu kadınlar için makul bir yaklaşımdır, ancak bu konudaki mevcut verilerin çeşitliliğine göre uygulama modelleri farklılık göstermektedir. ACOG, gebeliğin 32. haftasından itibaren GDM'li ve glisemik kontrolü zayıf olan kadınlar için nütrisyon terapisinde antenatal fetal değerlendirme önermiştir(184). Nütrisyon tedavisi

konusunda iyi kontrol edilen GDM'li hastalarda, amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi dışında, fetal değerlendirme için spesifik bir öneri yapılmamıştır. Bu karar klinikten kliniğe değişebilir. Eğer klinisyen NST veya BFP kullanmayı tercih etmişse, bu popülasyonda 40. haftadan önce ölü doğum riskinde artış gösterilmediğinden testlere daha erken başlayabilir.

Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi ; Metabolik kontrolün derecesine veya insülin veya oral anti-hiperglisemik ajanların gerekliliğine bakılmaksızın, GDM'li tüm kadınlarda fetal ağırlığı tahmin etmek için 36 ila 39. haftada tek bir üçüncü trimester ultrason muayenesi yapılabilir. Doğumdan önce hızlanmış fetal büyümenin belirlenmesi, omuz distosisinden kaynaklanan travmayı önlemek için planlanmış sezaryen doğumdan fayda görebilecek maternal-fetal çiftleri tanımlamak için yararlı olabilir(186). Tartışılan mevcut verilerdeki sınırlamalar göz önüne alındığında, geniş bir uygulama yelpazesi gelişmiştir. Bazı klinisyenler ayrıca üçüncü trimesterin başlarında fetal büyüme hızlanmasını belirlemek için bir ultrason muayenesi yaparlar çünkü bu, optimal olmayan glisemik kontrolün bir işareti gibi görünmektedir(187). Diğer başka klinisyenler ; bilgileri, fetüs çok büyümeden önce doğum indüksiyonundan fayda sağlayabilecek maternal-fetal çiftleri tanımlamak için kullanır. Yine diğer başka klinisyenler , teşhisten doğuma kadar her 4 haftada bir seri ultrason muayenesi yapar(188,189). Antenatal testteki duruma benzer şekilde, bazı sağlayıcılar, yanlış pozitif bulguların iyatrojenik komplikasyonlara yol açacağı endişesi nedeniyle A1 GDM'li öglisemik kadınlarda fetal büyümeyi sonografik olarak izlemez. Örnek olarak, bir çalışma, üçüncü trimester ultrason muayenesi olan kadınlar arasında, doğum ağırlığı kontrol edildikten sonra bile sezaryen doğumda bir artış olduğunu bildirmiştir(190). Fetal ağırlığın tahmin edilmesi zordur çünkü hiçbir fetal büyüme değerlendirme yöntemi iyi performans göstermez; tüm mevcut yöntemler, özellikle gebelik yaşına göre büyük (LGA) fetüsün belirlenmesi için ne özellikle hassas ne de spesifiktir(191,193). İnsülinle tedavi edilen diyabetli hamile kadınlarla ilgili yapılan bir çalışmada ; sonografik olarak tahmin edilen fetal ağırlığın 4800 gram ve yukarı olması gerektiğini, bebeğin doğum ağırlığının 4500 gram olması ihtimalinin en az yüzde 50 olması gerektiğini buldu(194). Nondiabetik gebelerde de benzer sonuçlar elde edildi(195). Araştırmacılar, fetal ağırlığı tahmin etmek için daha hassas bir yöntem bulmaya çalıştılar, ancak bu deneysel yöntemlerin

mevcut iki boyutlu ultrason teknolojisini iyileştirebileceğine dair çok az kanıt var(196,199).

DOĞUM ZAMANLAMASI VE YÖNETİMİ

ACOG ; diabetli annenin glisemik kontrolü iyiye (White A1 GDM) 39-41. haftalar arasında doğumun gerçekleştirilmesi uygun görmektedir.Tabiki diabet dışında anne ve fetusu etkileyecek anormal bir durum olmadıkça bu haftalarda doğumu önermektedir.Glisemik kontrolü iyi ve ek bir anormal durum yoksa White A2 GDM gebeler ise 39.haftadan önce doğurtulması öneriliyor.Geç dönem intrauterin fetal ölüm riskini azaltmak için 39 hafta ile 39 hafta 6 günlük dönemde gebeliğin sonlandırılması da önerilebilir.Glisemik kontrolü kötü olan annelerde diabetin komplikasyonlarından sakınmak için ; 37 hafta ve 38 hafta 6 günlük dönemde gebeliğin sonlandırılması güvenli bir seçim olarak öneriliyor.Bu dönemin diabetik anne bebekleri için yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının unutulmaması gerektiği bir çalışmada ifade ediliyor(200). Pregestasyonel diabetes mellituslu gebelerde ise ; glisemik kontrolü kötü ise 37.gebelik haftasında , glisemik kontrol sağlanmış ve doğumun erken yapılmasını gerektirecek ek bir durum mevcut değilse 40. Haftaya kadar beklenebilir(105,200).Sezaryene yönelik gerekli kılacak tahmini fetal ağırlığın yani makrozomik bebeğin 4500 gram ve üzeri olduğu çalışmalarda söylenilmektedir.(200).

GDM ‘ li kadınlarının yönetiminin en önemli sorunlarından biri , doğuma neden olup olmayacağı ve eğer öyleyse ne zaman olacağıdır.İndüksiyonun başlıca potansiyel faydaları ; geç ölü doğumdan kaçınma ve omuz distosisi veya sezaryen doğum gibi devam eden fetal büyümenin doğumla ilişkili komplikasyonlarından

kaçınılmasıdır.İndüksiyonun potansiyel dezavantajları ise ; eğer 39.haftadan önce yapıldıysa neonatal morbiditeyi arttırabilir.Yapılan çalışmalarda ; GDM ‘li kadınlarda doğum eyleminin başlatılmasının , bekleyen yönetimden daha yüksek sezaryen doğum oranlarına yol açmadığını göstermektedir(201,203).GDM’de optimum doğum zamanlaması iyi tasarlanmış denemelerde değerlendirilmemiştir.Mevcut veriler , güçlü bir kanıtı dayalı öneriye izin vermek için yetersizdir(201,204-209).Bu nedenle yaygın uygulama dünya çapında biraz farklılık gösterir(189,210).

A1GDM ; Uptodate’deki yaklaşım ise öglisemik olan kadınların gebeliklerini beslenme tedavisi ve tek başına egzersiz (A1GDM) ile doğumun indüksiyonu olasılığı ve indüksiyona karşı bekleme ödünleri hakkında bir tartışma başlatarak yönetmektir.Gebelik 39 haftaya ulaştığında , planlama ve indüksiyon önerilir. 41 haftaya ulaştığında da indüksiyon önerilir ki geçterm ve postterm gebelik riski azaltılır.Bu girişimsel olmayan yaklaşım ; A sınıfı diyabetli 196 kadından oluşan klasik kontrolsüz vaka serisinde bu şekilde yönetilen olumlu sonuçlara dayanmaktadır(185).Klinik uygulama uygulamadan uygulamaya farklılık gösterse de ; genellikle bu hastaların 39. gebelik haftasından önce elektif olarak doğurtulmaması gerektiği konusunda fikir birliği vardır(211).39 hafta ile 41 hafta arasındaki indüksiyonun zamanlaması daha tartışmalı.Karar analizini kullanan bir çalışma , fetal ve neonatal mortalitenin 38.gebelik haftasında doğumla en aza indirilebileceğini bulsa da , bu matematiksel model tek başına klinik pratiğimizi değiştirmek için yetersizdir(212).ACOG aksi belirtilmedikçe doğumun 39.gebelik haftasından önce planmaması gerektiğini ve 40+6 haftaya kadar olan beklenti yönetiminin genellikle antepartum testi ile uygun olduğunu belirtmiştir.

A2GDM ; Uptodate verilerine göre , glikoz seviyeleri tıbbi olarak insülin veya oral ajanlar (A2GDM) ile yönetilen GDM ‘ li kadınlar için , 39 haftalık bebek ölüm oranının olduğunu belirten GDM’li kadınlarla yapılan retrospektif bir kohort çalışmasından elde edilen verilere dayanarak , 39.gebelik haftasında doğum eyleminin başlatılmasını öneriyor.Ek bir hafta boyunca ekspektan yönetim ile ölü doğum riski artı bebek ölüm oranından istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenmiş(182).Ek olarak ; induksiyon sonraki doğumla karşılaştırıldığında omuz distosisi riskini azaltabilir(204,205).Erken term doğum (37 veya 38 hafta) , iyi kontrol edilmiş glukoz seviyelerine sahip komplike olmayan A2GDM’de endike değildir çünkü ölü doğum riski düşüktür ve bu gestasyonel yaşta neonatal morbidite oranları artmıştır(213).Bununla birlikte , eşlik eden bir tıbbi durum (örneğin hipertansiyon) mevcutsa veya glisemik kontrol yetersizse , doğum 39. gebelik haftasından önce klinik olarak belirtildiği şekilde yapılmalıdır(204,205).Fetal ağırlık da dikkate alınmalıdır.

ACOG , ilaçla iyi kontrol edilen A2GDM ‘ li kadınlar için 39+0 ile 39+6 haftalık gebelikte doğum yapılmasını önerir(184).Bununla birlikte , glisemik kontrolü zayıf olan kadınlar için rehberlik daha az kesindir.37+0 ile 38+6 gebelik haftasında doğumun makul olabileceğini , ancak 37+0 haftadan önce doğumun yalnızca hastaneye yatış gibi kan şekerini kontrol etmeye yönelik daha agresif çabalar başarısız olduğunda yapılması gerektiğini öne sürüyorlar

Planlı Sezaryen Doğum ; doğum travmasını önlemek için planlanmış sezaryen tipik olarak 4500 gram ve üzeri fetal ağırlığı ve GDM li olan kadınlara önerilir.Omuz distosisine bağlı doğum travması riskini azaltmak için planlanmış sezaryen doğumun gerçekleştirilmesi gereken fetal ağırlık tartışmalıdır.Yapılan bir çalışmada ; tahmini

fetal ağırlığı 4500 gram ve üzeri olan diabetik gebeliklerde , bir kalıcı brakial pleksus hasarını önlemek için 443 sezaryen yapılması gerektiği tahmin edilmektedir(186).Bu ödünleşmenin sezaryenle doğumun artan risklerini haklı gösterip göstermediği belirsizdir.GDM hakkındaki ACOG uygulama bülteni , GDM 'li kadınlarla planlı sezaryen doğumun riskleri ve faydalarını ve tahmini fetal ağırlığı 4500 gram ve üzeridekilerle tartışılmasını önermektedir.Tahmini fetal ağırlığı 4500 gram ve üzeri olan bir kadın normal doğum denemesine girmeye karar verirse doğum süreci yakından takip edilir ve ancak ikinci aşama iniş normal diabetik olmayan bir gebelikle tutarlınca operatif vajinal doğum gerçekleştirilir(214,215).Başka bir çalışmada ; tahmini fetal ağırlığı 4500 gram ve üzerinde gebe normal doğum deneyecekse ,doğum sürecini yakından takip ederiz ve ancak ikinci aşama iniş normale operatif vajinal doğum gerçekleştiririz.Çünkü enstrümental doğum daha yüksek omuz distosi ve brakial pleksus yaralanmasıyla ilişkilidir.Forseps ile doğum karşılaştırıldığında vakum kullanımıyla daha yüksektir(216,217).

Doğum Eylemi ve Doğum ; Doğum sırasında, anne glukoz seviyelerinin periyodik olarak değerlendirilmesi ve hipergliseminin tedavisi ihtiyatlıdır, ancak GDM'de olumsuz bir neonatal sonuca yol açan intrapartum maternal hiperglisemi nadirdir. Tedavinin amacı, neonatal hipoglisemi riskini azaltmaktır. Uzamış neonatal hipogliseminin başlıca nedeni hamilelik sırasında fetal olarak kronik hiperlisemiye ve sonuçta ortaya çıkan fetal pankreas hiperplazisine bağlı geçici hipoglisemiye rağmen , fetal insülinde akut bir artışa neden olan intrapartum maternal hiperglisemiye neden olabilir(219,223).

Ağızdan kalori alımı tipik olarak azaldığından ve doğum işi, özellikle uterus kasılmaları ekstra enerji gerektirdiğinden, insülin ihtiyacı genellikle doğum sırasında

azalır. Gebelikte insülin veya oral anti hiperglisemik ilaç kullanmadan öglisemik olan GDM'li kadınlar, normalde doğum sırasında ve doğum sırasında insüline ihtiyaç duymazlar ve bu nedenle kan şekeri seviyelerinin saatlik kontrol edilmesine gerek yoktur. Öglisemiyi sürdürmek için insülin veya oral antihiperglisemik ilaçlar kullanan GDM'li kadınlar, öglisemiyi korumak için zaman zaman doğum sırasında insüline ihtiyaç duyarlar. Doğum ve doğum sırasında optimal glisemik kontrol veya izleme sıklığı konusunda fikir birliği yoktur. Randomize bir çalışma, aktif doğumda her dört saatte bir maternal glikoz değerlendirmesinin, amaç neonatal hipoglisemiden kaçınmak olduğunda saatlik değerlendirme kadar etkili olduğunu bulmuştur(224). Ek olarak, 120 mg / dL'lik bir hedef glikoz, 100 mg / dL'lik bir hedef kadar etkilidir. Akademik tıp merkezlerinde yapılan bir ankette, katılımcıların yüzde 60'ı hedef intrapartum kan şekeri seviyelerinin 110 mg / dL olduğunu ve yüzde 30'un 110 ila 150 mg / dL arasında bir hedef olduğunu bildirdi(225).Endocrine Society hedef kan şekeri seviyesi 72-126 mg/dL olarak önermekte(226).Uptodate önerisi ise ; Genellikle doğum sırasında her iki saatte bir kan şekeri ölçümlerini kontrol edilmesi ve 120 mg / dL'nin üzerindeki glikoz seviyelerinde intravenöz insülin başlatılmasını öneriyor. çünkü hafif hiperglisemi genellikle daha az morbidir ve uzun etkili bir insülin subkutan olarak uygulandığında ortaya çıkabilen intrapartum hipoglisemiden daha kolay tedavi edilir. Planlı sezaryenle doğum yapacak kadınlarda, insülin veya antihiperglisemik ilaçlar ameliyat sabahı kesilir ve kadının gece yarısından sonra ağızdan alımına izin verilmez.

POSTPARTUM DÖNEM PROGNOZ

Pregestasyonel diabetes mellituslu olan gebelerde ilk 48 saat içerisinde insülin gereksinimi ciddi oranda düşer. Bu yüzden yakın glikoz takibi yapılır. Sezaryen ile doğum yapmış oral alımı olmayan hastada ciddi bir durum halini alabilir. Ancak vajinal doğum yapan oral alımı kısıtlı olmayan hastada insülin dozları üçte bir oranına düşürülebilir. Emzirmeye bağlı kalori alımı gebeliğe göre artırılmalıdır(227,230).

GDM 'li kadınların çoğu doğumdan sonra kan şekeri seviyeleri normal seviyelere geriler. Ancak sonraki gebeliklerinde bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glukoz toleransı, gestasyonel diabetes mellitus ve sonraki 5 yıl içerisinde aşikar diabet gelişmesi açısından risk taşırlar(231). Doğumdan sonraki 24 ile 72 saat açlık kan glukoz seviyelerine aşikar diabet gelişip gelişmediği kontrol edilebilir. Eğer aşikar diabet tanısı konulmazsa doğumdan 6-12 hafta sonra tarama yapılmalıdır(12,14,172).

UZUN DÖNEM PROGNOZ

GDM 'li kadınların %33-66 sı doğumdan sonraki gebeliklerinde tekrar GDM olma riski taşırlar(232,233). Yapılan bir çalışmada; GDM 'li gebelerin sonraki gebeliğinde GDM olma riski %41 iken sağlıklı olan gebelerde bir sonraki gebeliğinde GDM gelişme riski %4 olarak saptanmış(233). Makrozomik bebek doğum öyküsü ve prekonsepsiyonel dönemde obezitenin olması da :GDM 'nin sonraki gebelikte tekrar etme riskini artırır(234). GDM olanların uzun dönemde meydana gelebilecek hastalıklar olabilir bunlar; Tip 1 ve 2 Diabet, inme, kardiyovasküler patolojiler ve

metabolik sendromdur(235).GDM ‘ li kadınlarda kardiyovasküler patolojilerin görölme sıklığı sağlıklı olan gebelere daha erken yaşta olmaktadır(236,237).

Gestasyonel diabetes mellituslu kadınlar, doğum sonrası normal bir diyete devam edebilmelidir. Doğumdan sonra plasental hormonların hiperglisemik etkileri hızla dağılır. Bu nedenle çoğu kadın hemen hamilelik öncesi glisemik durumuna geri döner. Bununla birlikte, GDM'li bazı kadınlarda daha önce tanınmayan tip 2 diabetes mellitus olabileceğinden, devam eden hiperglisemiyi dışlamak için doğumdan sonraki 24 ila 72 saat boyunca glikoz konsantrasyonlarını kontrol etmek için Endokrin Derneği'nin tavsiyelerine uygulanabilir(226). Açlık glikoz konsantrasyonları açık bir diyabet olduğunu gösteriyorsa, hipergliseminin tedavisi gereklidir; Tedavi türü, genellikle bir diyabetoloğun konsültasyonu ile vaka bazında kararlaştırılmalıdır.

Doğumdan sonra açlık glikoz seviyeleri 126 mg / dL'nin altında olan kadınlar, diyabet veya prediyabet testi için doğumdan sonra 4-12 hafta arasında iki saatlik 75 gram oral glikoz tolerans testi yaptırmalıdır(238). Bununla birlikte, altı hafta sonra testin genellikle yüzde 50'den az olduğu göz önüne alındığında, bu testi daha erken yapmak, test oranını artırmak için önerilir(239,240). Diyabetli kadınlar tıbbi açıdan uygun şekilde yönetilir. Prediyabet veya normal bir glukoz tolerans testi olan kadınlara gelecekteki diyabet risklerinin yanı sıra önleyici müdahaleler ve takip konusunda danışmanlık verilebilir.

Kontrasepsiyon-- Her türlü kontrasepsiyon kabul edilebilir olmakla birlikte, kullanılacak olağan tıbbi kontrendikasyonlar olmadığı sürece, bu yöntemlerle minimum plansız gebelik riski nedeniyle uzun etkili geri dönüşümlü kontrasepsiyon(intrauterin araç , kontraseptif implant) öneriliyor(241). Hormonal

kontraseptiflerin(östrojen-progesteron veya progesteron sadece) kullanıcının diyabet geliştirme riskini artırdığına dair ikna edici hiçbir kanıt yoktur(242). Teoride daha düşük sistemik hormon seviyelerine sahip kontraseptiflerin seçilmesi, metabolik parametrelerdeki herhangi bir değişikliği en aza indirmelidir. Bir hasta hormonal sorunlardan endişe duyuyorsa, bakır salgılayan rahim içi cihaz iyi bir alternatiftir.

Emzirme—Anne emzirme konusunda cesaretlendirilmeli çünkü hem anne bebek sağlığı için önemlidir. Emzirme, maternal glikoz metabolizmasını iyileştirir ve bu nedenle doğum sonrası glikoz tolerans testi sırasında elde edilen glikoz seviyelerini azaltabilir(243,245), özellikle kadın test sırasında emzirirse(246).Teorik olarak , bu sahte bir sonuca yol açabilir. Birkaç prospektif çalışma, emzirmenin, emzirmeme ile karşılaştırıldığında GDM tanısı konulduktan sonra uzun süreli tip 2 diyabet insidansını azalttığını bildirmiştir(247,250). Daha yüksek laktasyon yoğunluğu ve daha uzun süre, kilo kaybından bağımsız olarak ve tip 2 diyabet için risk faktörleri ayarlandıktan sonra risk ile ters orantılıydı(sosyodemografik karakteristikler, prenatal metabolik durum , perinatal sonuçlar , yaşam tarzı).

Diğer konular-- Klinisyenler, doğum sonrası depresyonun diyabetli kadınlarda (gebelik öncesi veya gebelik) diyabetik olmayan kadınlara göre daha yaygın olduğunun farkında olmalıdır(251).Gestasyonel diabet öyküsü ; Tip 2 diabet , Tip 1 diabet , metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Kadınlar bu riskler hakkında eğitilmeli, risk azaltma için yaşam tarzı müdahalelerini benimsemeye teşvik edilmeli (örn. Sağlıklı diyet kilo verme egzersizi) ve birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı ile takip etmeleri tavsiye edilmelidir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının önerileri doğrultusunda gebelik takibi sırasında istenen tetkiklerden olan şeker yükleme tetkiki istenen hastaların sonuçları hasta seçiminde yol gösterici olacaktır. 50 gr şeker yükleme tarama sonucu pozitif çıkan hastalardan tanı tetkiki için 100 gr şeker yükleme tetkiki yapılmakta, bu tetkikin sonuçlarına göre hastada gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulmaktadır. Gestasyonel diyabetes tanısı alan hastalar çalışmanın hasta kısmını oluşturmaktadır. Şeker yükleme sonucu pozitif olan (50 gr glikozun tüketilmesinden 1 saat sonra yapılan kan şeker bakışı sonucu 140-180 arasında çıkan) hastalarda tanı amaçlı 100 gr glikoz içilmesi sonrasında 3 defa kan alınması gerekmektedir. Bu tetkik bazı hastalar için zorlayıcı olabilmektedir.50 gr şeker yükleme tarama tetkiki pozitif çıkan hastalara , aynı zamanda transabdominal ultrason ile fetal yumuşak doku (Humerus,Femur,Karın çevresi ve Skapula) ölçümü yapılacaktır. 50 gr şeker yükleme tarama testinin tanı olasılığını arttırmada; fetal yumuşak doku ölçümleri kullanılarak araştırılması yapılacaktır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi.İlk trimester ultrasonları ile teyit edilmiş son adet tarihine göre 24-28 hafta arası gebelere polikliniğimizde 50 gr GCT taraması testi yapıldı. Toplam 300 gönüllü ile prospektif olarak tasarlandı.

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 21.11.2019 tarih ve 2011-KAEK-25 2019/06-27protokolnumaralı karar ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan kişiler bilgilendirildi ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutularak imzalatıldı.

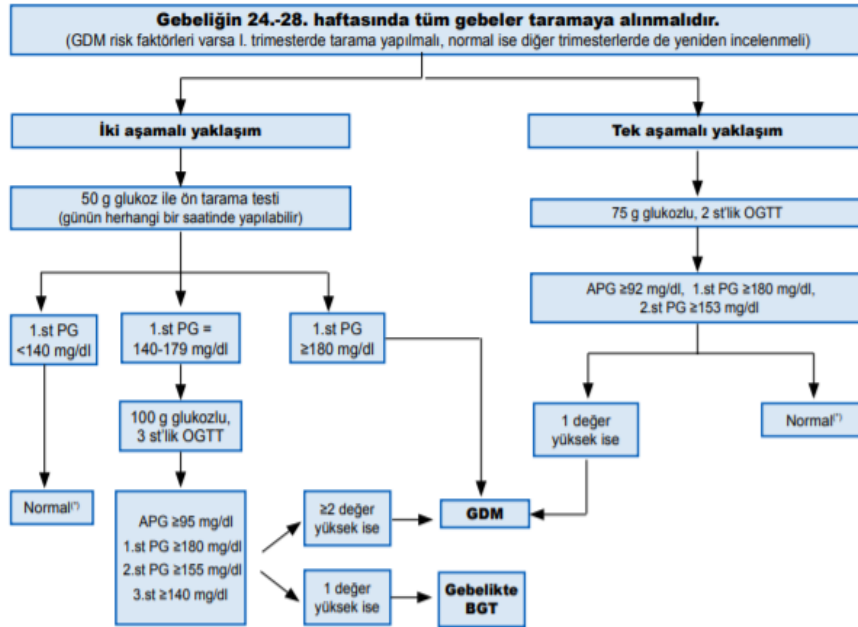
GRUPLARIN BELİRLENME YÖNTEMİ

ACOG'un GDM tarama rehberine göre ; polikliniğimize başvuran 24-28 hafta gebelerde 50 gr GCT ve takiben pozitif saptanan gebelerde 100 gr OGTT yapıldı.50 gr glukoz tolerans testinde 140 mg/dl değerini pozitif olarak kabul ettik.Pozitif hastalara 3 saatlik 100 gr OGTT yaparak ACOG ve TEMD kriterlerine göre gestasyonel diabet ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlarını koyduk. 100 gr OGTT şema ve tanı kriterleri tablo 5 ve şekil 1 de gösterilmiştir.

TABLO 5

	Plasma yada Serum Glukoz Düzeyleri Carpenter ve Coustan		Plazma Glukoz Düzeyi NDDG	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10,0	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,0

* Her ne kadar bazı klinisyenler GDM tanısı için yüksek tek bir değeri kullansa da, tanı genellikle 2 veya daha fazla eşik değer ya da üstündeki değerlerin varlığında konulmaktadır.
Adapted with permission from the American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S11-S24. Copyright 2017 American Diabetes Association



ŞEKİL 1 TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diabet taraması ve tanısı

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2020 diyabet kılavuzuna göre hastaları 3 gruba ayırdık. 50 gr GCT sonucu normal olan birinci grubu; 50 gr GCT 'si yüksek 100 gt OGTT'sine göre sonucu bozulmuş glukoz toleransı olan ikinci grubu ve 50 gr GCT ve 100 gr OGTT'sine göre sonucu GDM olan gebeler üçüncü grubu oluşturdu.

Çalışma öncesi hastanın araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlamaması , çoğul gebelikler , ek hastalığı olanlar (Tip 1 ve Tip 2 Diabet , Pregestasyonel Diabet , Troid Hastalıkları , Hipertansiyon , Kalp Hastalıkları) , çalışmaya katılmak için onam vermeyenler araştırma kapsamı dışında tutuldu.

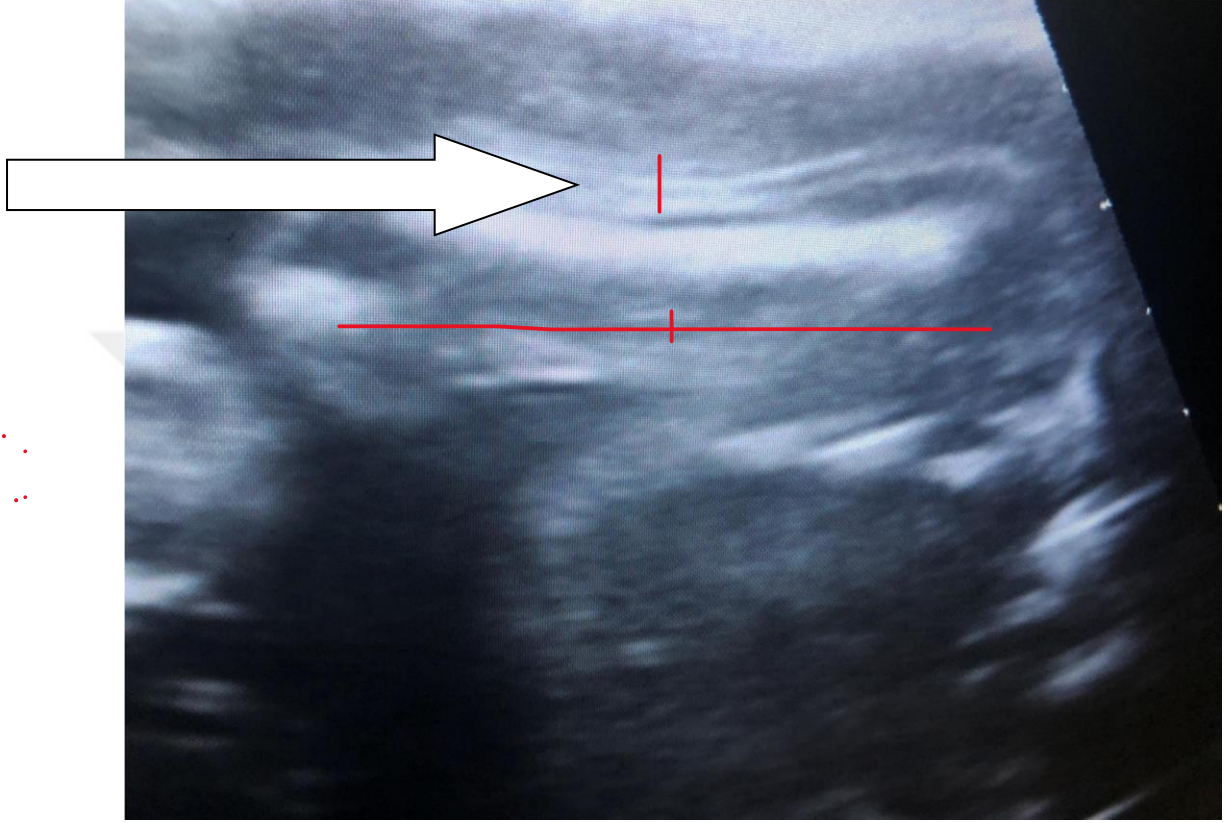
VERİLERİN TOPLANMA YÖNTEMİ

Gruplara gebelik haftası 24-28 hafta arası tekil canlı 300 gebe dahil edildi. Ultrasonografi yapılmadan önce gebe bilgilendirme ve onam belgesi her gebeye okutularak, her gebeden yazılı onam alındı. Dahil edilen gebelerin yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, parite, gravida, gebelik haftası, kronik hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı, gebelik komplikasyonu olup olmadığı, sigara kullanıp kullanmadığı, aile öyküsü (ailede diyabetes mellitus tanısı olan), önceki gebeliklerin öyküsü (önceki gebeliklerinde gestasyonel diabetes tanısı, makrozomik bebek doğumu) not edildi.

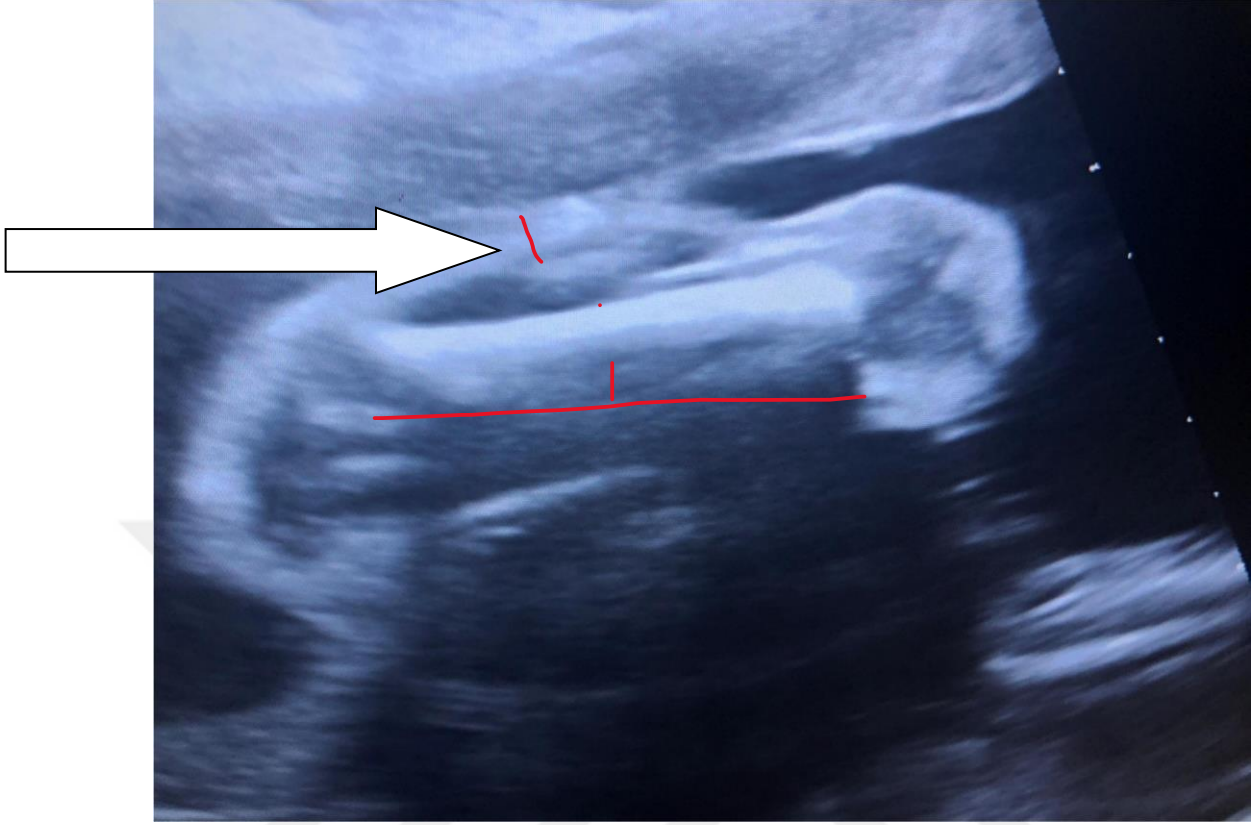
Değerlendirmeye aldığımız fetusların karın çevresi ön duvarı , femur kemiği , humerus kemiği ve skapula kemiği cilt altı yağ doku kalınlıkları ölçüldü. Ayrıca bu dört ölçümün toplamı baz alınarak literatür örneklerinde olduğu gibi toplam yağ doku kalınlığı değerlendirildi.

Fetal abdominal yağ doku kalınlığı ölçümü standart karın çevresi ölçüm düzleminden yapıldı. Buna göre karın çevresi her 2 fetal portal ven ve mide net görüldü. Görüntü esnasında fetal cilt ve cilt altı dokular net değerlendirildi ardından dış cilt kenarı ile karın ön duvarı iç kenarı arası mesafe , umbilikal kordun girdiği yerden 2 cm uzakta , ölçüldü. 3 ölçüm alındı ve ortalaması kaydedildi.

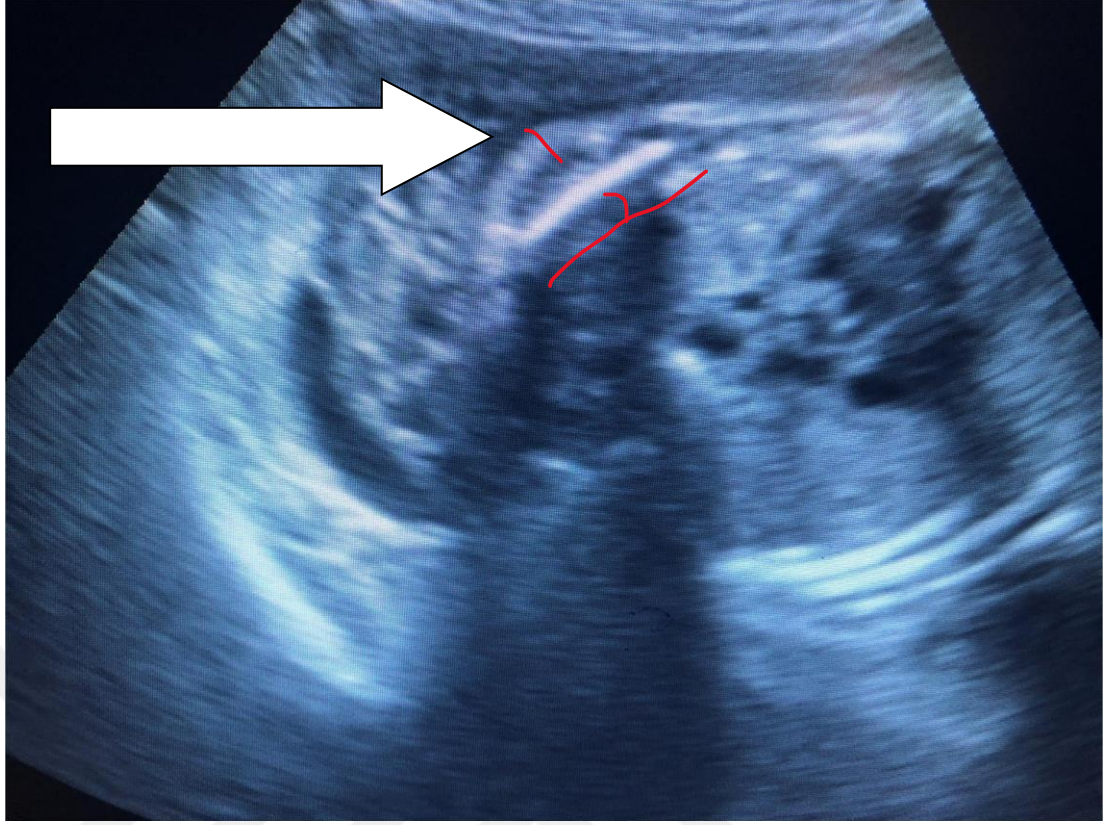
Fetal skapula humerus ve femur yağ doku kalınlıkları literatürde benzer ölçümlerden yola çıkarak; kemiklerin orta hat düzleminde cilt dış kenarı ile kemik dış kenarı arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı. (252-253)(Şekil 2-3-4-5)



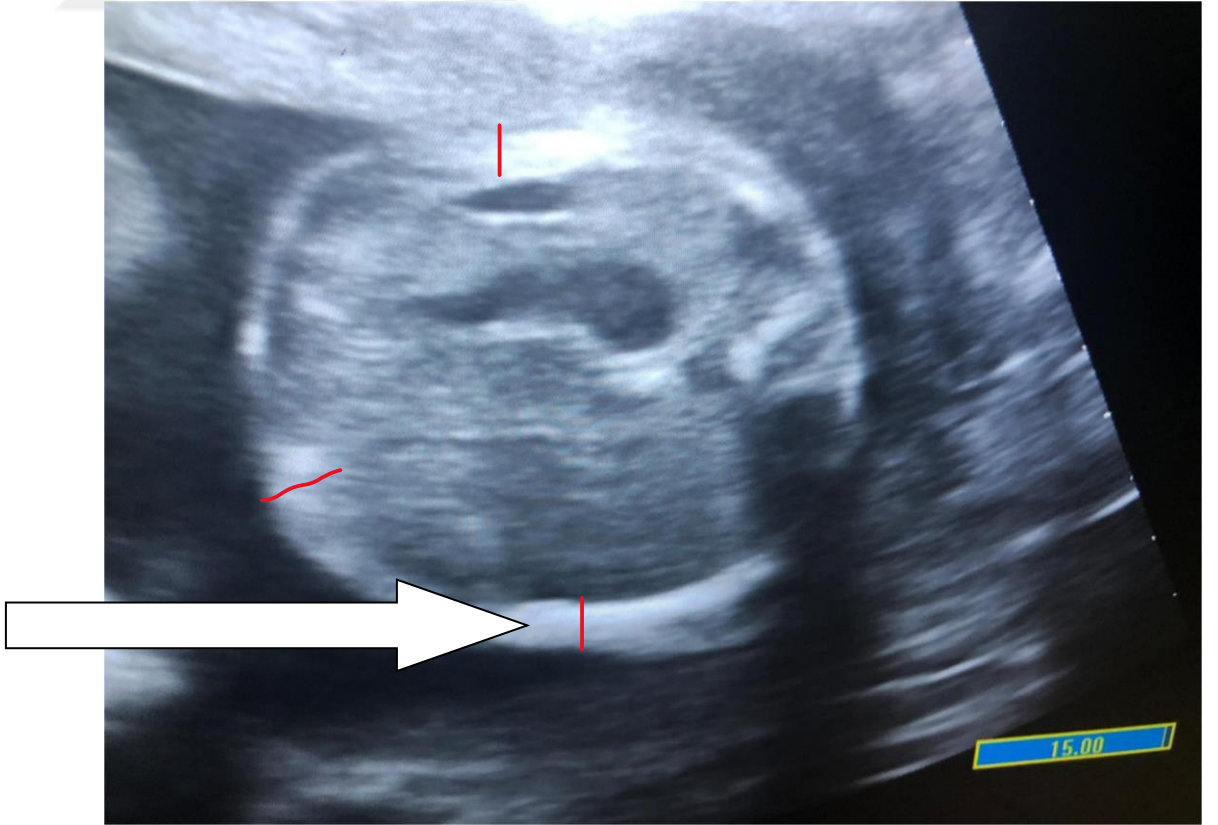
Şekil 2 Humerus Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü



Şekil 3 Femur Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü



Şekil 4 Skapula Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü



Şekil 5 Abdomen Yağ Doku Kalınlığı Ölçümü

Bu transabdominal ultrasonografi bulguları gestasyonel diabetes mellitus tanısını öngörme açısından değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Uygun istatistiksel analizler için Windows tabanlı SPSS 24.0 istatistiksel analiz programı kullanıldı (SPSS inc , ABD) . Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıklarını belirlemek için görsel (histogramlar , olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi) kullandık.Değişkenler ortalama , standart sapma , gruplar arası ortalama farklılığı , %95 güven aralığı , ortanca (minimum-maksimum) u değeri , sıklık ve yüzde olarak tanımlandı.Normal dağılan veriler için Pearson , normal dağılmayan veya nominal veriler için Spearman testleri uygulandı.Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.İkili karşılaştırmada normal dağılan değişkenler için student-t testi , normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney-U testi yapıldı .Üç grup karşılaştırmasında ise ; normal dağılan veriler için One Way ANOVA ve Post Hoc Tukey ve Tamhane's T2 testleri; normal dağılmayan veriler için ise Kruskal Wallis testleri yapıldı.

İki gruplu analizde önceki analizlerle anlamlı saptanan faktörler , çalışmanın sonucunun öngörülmesi açısından ikili lojistik regresyon analizine gidildi. Hosmer Lemeshow sonucu analizin model uyumunu değerlendirmek için kullanıldı.% 5 tip 1 hata düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Alıcı işletim karakteristik eğrileri (ROC eğrileri) oluşturuldu ve eğri altındaki alanlar (AUC) ile hassasiyet (sen.) ve özgüllük (spe.) hesaplandı.Buna göre gestasyonel diabet olmayan gruba göre bir kesim değeri belirlendi.

4. BULGULAR

Demografik ve klinik özellikler ile tanımlayıcı analizler tablo 6 da gösterildi. Buna göre çalışmaya 300 gönüllü dahil edildi. Gebelerin yaş ortalaması 28,1 saptandı (18-45yaş) . Çalışmaya katılan gebelerin gebelik haftası 24-28 hafta arasındaydı. Vücut kitle indeksi $27,9 \pm 3,8$ saptandı. Çalışmaya katılan gönüllülerden 60 'ı (%19,9) gestasyonel diabet , 70 'i (%23,2) bozulmuş glukoz toleransı olarak sınıflandırıldı .

Çalışmaya dahil ettiğimiz fetuslerin karın ön duvarı yağ doku kalınlığı ortalama $5 \pm 0,8$ mm , femur yağ doku kalınlığı $4 \pm 0,7$ mm , humerus yağ doku kalınlığı $3,7 \pm 0,7$ mm , skapula yağ doku kalınlığı $4,1 \pm 2,2$ mm ve total yağ doku kalınlığı $16,9 \pm 2,9$ mm olarak saptandı.

Tablo 6: Sonuçların gebeler ve fetüslere bağlı tanımlayıcı analizi

	Gebe kadınlar (n=300)
<i>Annenin karakteristik özellikleri</i>	<i>X±SD veya Med (min-max)</i>
Yaş (yıl)	28,1 ±6,2 (18-45)
Gebelik Haftası (hafta)	26 (24-28)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	27,9 ± 3,8
Nullipar (n; %)	86; 28,5
Sigara (n; %)	33; 10,9
Gestasyonel Diyabet öyküsü (n; %)	59; 19,5
Imminens öyküsü (n; %)	16; 5,3
Sağlıklı grup (n; %)	170; 56,3
Bozulmuş Glukoz Toleransı (n; %)	70; 23,2
GDM (n; %)	60; 19,9
<i>Fetusun karakteristik özellikleri</i>	<i>X±SD veya Med (min-max)</i>
Karın ön duvarı yağ doku kalınlığı (mm)	5,0 ± 0,8
Femur yağ doku kalınlığı (mm)	4,0 ± 0,7
Humerus yağ doku kalınlığı (mm)	3,7 ± 0,7
Skapula yağ doku kalınlığı(mm)	4,1 ± 2,2
Total yağ doku kalınlığı (mm)	16,9 ± 2,9

mm: millimetre, kg: kilogram, m²: metrekaire n: sayı, %: yüzde, X: ortalama, SD: standard sapma, Med: ortanca, min: minimum, max: maximum.

Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için (X±SD) ve median (min-max); kategorik değişkenler için de (n; %) kullanılarak yapıldı.

Tablo 7 'de gösterildiği gibi yapılan ölçümlerden humerus yağ doku kalınlığı skapula yağ doku kalınlığı ve total yağ doku kalınlığı vücut kitle indeksiyle pozitif yönde korele saptanmış olup p değerleri sırasıyla 0,052 – 0,024 – 0,013 olarak tespit edildi. Gestasyonel diabet gruplarında femur yağ doku kalınlığı (p=0,001) ve humerus yağ doku kalınlığı (p=0,023) istatistiksel olarak anlamlı korele saptandı. Karın ön duvarı yağ doku kalınlığı (p=0,421) , skapula yağ doku kalınlığı (p=0,418) ve total yağ doku kalınlığı (p=0,356) gestasyonel diabet ile anlamlı olarak

farklılık göstermedi. Gebelerin yaşları yağ doku ölçüm parametrelerinin hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermedi ($p > 0,05$).

Tablo 7: Sonuçlar ve fetus yağ doku bileşenleri arasındaki korelasyonlar

n=300	Karın ön duvarı yağ doku kalınlığı (mm)		Femur yağ doku kalınlığı (mm)		Humerus yağ doku kalınlığı (mm)		Skapula yağ doku kalınlığı (mm)		Total yağ doku kalınlığı (mm)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.042	0.469*	-0.081	0.169*	-0.089	0.125*	-0.009	0.878*	-0.060	0.297*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.108	0.063 [#]	0.082	0.156 [#]	0.112	0.052 [#]	0.131	0.024*	0.143	0.013*
Sigara öyküsü	-0.025	0.660*	0.012	0.833*	-0.051	0.381*	0.063	0.279*	-0.008	0.892*
Gestasyonel Diyabet öyküsü	-0.092	0.113*	0.047	0.418*	0.023	0.696*	0.083	0.151*	0.013	0.829*
Gestasyonel Diyabet	0.047	0.421*	<u>0.198</u>	<u>0.001*</u>	<u>0.131</u>	<u>0.023*</u>	0,047	0.418*	0.054	0.356*

mm: millimetre, r: korelasyon katsayısı, kg/m²: kilogram/metrekare

Spearman test: * ve Pearson: # ($p < 0.05$ anlamlı kabul edildi)

Hastaları 2 gruba ayırdık. Gestasyonel Diabetes Mellitus tanılı hastalar (n=60) 1.grubu , GDM olmayan hastalar (n=240) ikinci grubu oluşturdu. Yaptığımız bağımsız iki grup analizinde femur ve humerus yağ doku kalınlığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,043$). Diğer parametreler gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi.(Tablo 8)

Tablo 8: Gestasyonel diyabet olan ve olmayan gruplarda sonuçların karşılaştırılması

	GDM var (n=60)	GDM yok (n=240)		
	X±SD/Medyan (min–maks)	X±SD/Medyan (min–maks)	Ortalama Farklılık (%95CI) / U değeri	p
Yaş (yıl)	27 (18-45)	28 (18-43)	7026	0.772 [#]
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.05±4.02	27.9±3.7	0.09 [(-0.99) -(1.17)]	0.869*
Sigara öyküsü	n=7	n=26	7140	0.854 [#]
Gestasyonel Diyabet öyküsü	n=14	n=45	6870	0.425 [#]
Karın ön duvarı yağ doku kalınlığı (mm)	5.1±1	4.9±0.7	0.13 [(-0.14) -(0.40)]	0.356*
Femur yağ doku kalınlığı (mm)	4±0.5	3.7±0.7	-0.33 [(-0.54)-(-0.12)]	<u>0.002*</u>
Humerus yağ doku kalınlığı (mm)	3.5±0.6	3.7±0.6	-0.19 [(-0.39)-(-0.06)]	<u>0.043*</u>
Skapula yağ doku kalınlığı (mm)	4.25 (2.4-6.8)	4 (2-4.9)	6713	0.417 [#]
Total yağ doku kalınlığı (mm)	16.2 (10.7-22.4)	16.9 (10.5-17.3)	6638	0.350 [#]

mm: millimetre, CI: güven aralığı ve U: U değeri

Tanımlayıcı analizler normal dağılılan değişkenler için (X±SD) ve normal dağılmayan değişkenler için medyan (min–maks) kullanılarak hazırlandı.

Student's t-test *p<0.05 and Mann-Whitney U test [#]p<0.0

Hastaları 3 gruba ayırıp değişkenleri analiz ettik. Birinci grupta kontrol grubu gebeler (n=170) , ikinci grupta bozulmuş glukoz toleransı alan gebeler (n=70) , üçüncü grupta ise gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebeler (n=60) yer aldı. Üçlü grup analizinde One Way ANOVA ve Kruskal Wallis testleri uygulandı. Buna göre çalışma parametrelerinden sadece femur yağ doku kalınlığı üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,005). Abdominal , humerus , skapula ve total yağ doku ölçümleri üç grup arasında farklılık göstermedi. Gruplar Post-Hoc olarak ikili analiz edildi. Buna göre femur yağ doku kalınlığı kontrol grubu

gebeler ile gestasyonel diabetes mellitus tanılı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı(p=0,010)(Tablo 9) .

Tablo 9: Kontrol grubu, bozulmuş glukoz toleransı grubu ve gestasyonel diyabet grubu arası parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu (n=170)	Bozulmuş Glukoz Toleransı (n=70)	Gestasyonel Diyabet (n=60)	P	P*	P*	P*
	X±SD/Medyan (min-maks)	X±SD/Medyan (min-maks)	X±SD/Medyan (min-maks)		Kontrol&BGT	Kontrol&GDM	BGT&GDM
Yaş	27(18-43)	28(18-43)	27(18-45)	0.936 [#]	0.827	<0.827	0.717
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.8±3.5	28.3±4.2	28.05±4	0.617	0.597	0.905	0.908
Abdomen yağ doku kalınlığı (mm)	4.9±0.7	4.9±0.9	5.1±1	0.552	0.996	0.705	0.890
Femur yağ doku kalınlığı (mm)	3.7±0.6	4±0.4	4±0.5	<u>0.005</u>	0.885	<u>0.010</u>	0.160
Humerus yağ doku kalınlığı (mm)	3.7±0.6	3.7±0.6	3.5±0.6	0.126	0.995	0.075	0.423
Skapula yağ doku kalınlığı (mm)	4.2±2.7	4±0.8	4.1±0.9	0.653 [#]	0.685	0.348	0.736
Total yağ doku kalınlığı (mm)	17±3.2	16.8±2.2	16.5±2.3	0.518 [#]	0.466	0.312	0.596

p: OneWay ANOVA (ortalama±SD); p[#]: Kruskal Wallis (medyan(min-maks)); p*: Post-Hoc Tukey,

Tamhane's T2 ve Mann Whitney U test

mm: milimetre, kg/m²: kilogram/metrekaire

GDM gelişimini öngörebilecek değişkenleri ve odds ratio(olasılık oranı) belirlemek amacıyla önceki çalışmalarda korelasyon saptanan femur yağ doku ve humerus yağ doku kalınlıkları ile binominal lojistik regresyon analizi yapıldı.Referans kategori olarak GDM saptanmayan gruplar alındı.Bu analize göre femur yağ doku kalınlığı GDM gelişimi açısından tahmini bir veri olarak saptandı.Buna göre femur yağ doku kalınlığındaki her 1 mm lik artış GDM olasılığını 1,8 kat artırabilmektedir (p=0,011)(Tablo 10)

Tablo 10: Gestasyonel Diyabet tanısı alan ve almayan gruplar arası humerus ve femur ölçümleri açısından binary lojistik regresyon analiz sonuçları

RF	İki grup analiz sonuçları Gestasyonel Diyabet var-yok			
	Wald	OR	GA(%95)	p
Femur yağ doku kalınlığı (mm)	6.3	1.77	1.03-2.77	0.011
Humerus yağ doku kalınlığı (mm)	0.7	1.23	0.76-1.98	0.395

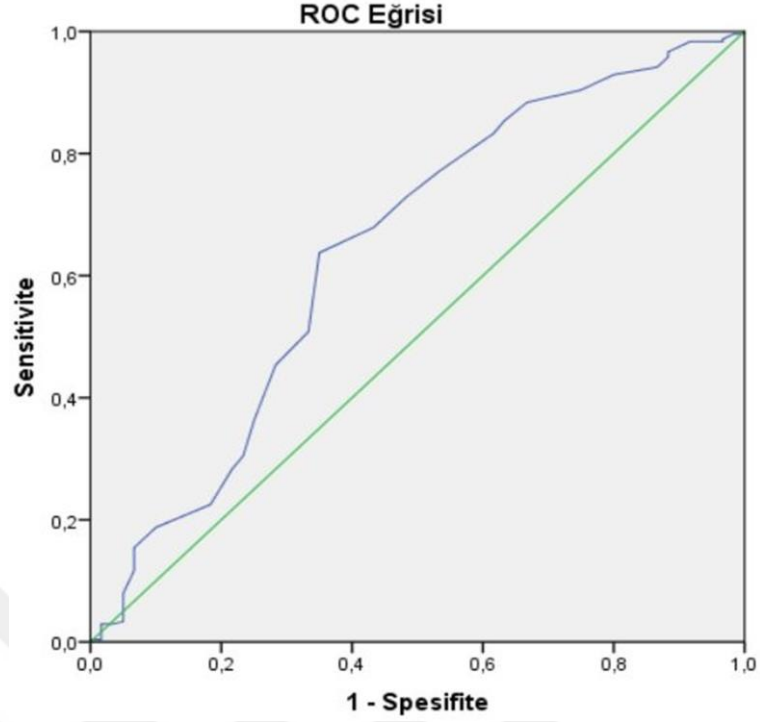
GA (95 %); güven aralığı; OR: odds oranı. Wald: test istatistiği değeri. Bağımlı değişken 2 gruptan oluştuğu için binominal lojistik regresyon kullanılmıştır. Referans kategori kontrol grubu alınmıştır. Hosmer ve Lemeshow testi $p > 0.281$ çıkmış olup modellerin veriye uyumu iyidir.

Femur yağ doku kalınlığı ölçümü açısından ROC analizi yapıldı. Buna göre işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,642 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). Femur yağ doku kalınlığı 4,1 mm üzerinde ise %63,8 sensivite ve %65 spesifite ile GDM gelişme olasılığı görüldü. (Tablo 11) (Şekil 7)

Tablo 11: Femur yağ doku ile gestasyonel diyabet varlığı açısından ROC analiz tablosu

RF	AUC (%95)	Cut off	P	Sens	Spes	PLR
Femur yağ doku kalınlığı (mm)	0.642 (0.559-0.726)	4.1	0.001	63.8	65	1.8

AUC: Eğri altında kalan (Area under curve, ing.), Cut off: Femur yağ doku kalınlığı açısından eşik değer, Sens: Duyarlılık, Spes: Özgüllük, PLR: Pozitif Olabilirlik Oranı



Şekil 7 : Femur yağ doku kalınlığı ROC analiz grafiği

5. TARTIŞMA

Diabet ; insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat , yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı , sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik , geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur(254).Uzun dönemde farklı organları etkileyip hasar ve disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Gerekli taramalarla tanı testlerini uygulayarak maternal ve fetal morbidite azaltılabilir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus gebelik sırasında gelişen karbonhidrat toleransı durumudur. Prevelansı multifaktöryel etmenlere bağlıdır ; ırk , etnik grup , obezite , sedanter yaşam ve ileri yaş gibi örnekler verilebilir. Maternal ve fetal morbiditeye sebep olmaktadır. GDM ' nin tanı ve tedavisi gebelik sonuçları açısından önemlidir.Bazı kadınlar sadece diyet ile öglisemik kontrolde kalabilirken %30 kadar gebeye ilaç tedavisi gerekir.GDM ' un tanı ve kontrol altına alınmasıyla

preeklampsi , makrozomi ve omuz distosisi sonuçlarında ciddi azalmalara sebep olabilmektedir(255).

Normal gebeliklerde cilt altı yağ dokusu 3.trimestırda depolanır ve 28.haftada toplam vücut ağırlığının %4-5 ini oluşturur.Bu durum diabetik hastanın sıkı glikoz kontrölünü sürdürdüğü bir durumda bile fetal yağ dokusu dağılımının normal gebeliklerden daha farklı olacağını gösterebilir.

Bizim çalışmamızın ilk amacı fetal yağ kitlesinin değerlendirilmesinin daha önceki literatür taramalarına da dayanarak GDM öngörüsü veya takibinde yardımcı bir tarama metodu geliştirmek bu açıdan literatüre katkı da sağlamaktır.

Kliniğimizde Nisan 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında gebe polikliniğine başvuran çalışmamızın şartlarına uyan 300 gebenin sonuçları incelenmiştir.Çalışmamızda toplam 60 GDM , 70 Bozulmuş glukoz toleransı olan ve 170 de 50 gr GCT sonucu normal çıkan hasta dahil edilmiştir.

GDM insidansı çevresel coğrafik ve sosyo kültürel faktörlere göre değişmekle birlikte dünya genelinde % 14-15 insidansa sahiptir.Bizim çalışmamızda 60 GDM hastası saptanmış olup %19 oranda bulunmaktadır.28.hafta ölçüm yaptığımız sağlıklı gebelerde karın ön duvarı yağ doku kalınlığı $4,9\pm 0,7$ mm ile GDM tanılı gebelerdeki karın ön duvarı yağ doku kalınlığı $5,1\pm 1$ mm saptanmış olup diabetli hastalarda bu ölçüm istatistiki açıdan bir farklılık yaratmadı.Aynı şekilde diabetli gebelerde skapula yağ doku kalınlığı ve toplam yağ doku bileşenleri ölçümü sağlıklı gebelere göre farklı saptanmadı.Bununla birlikte femur yağ doku kalınlığı ölçümleri diabetli hastalarda istatistiksel olarak daha fazla tespit edildi(Tablo 7) .

2014 yılında yapılan bir çalışmada fetus karın ön duvarı 50 gr GCT testi bozuk hastalarda yüksek saptanmış(256).Yine yapılan bir çalışmaya göre önkol , bacak , subskapular ve karın ön duvarı yağ doku kalınlıkları GDM tanılı kadınlarda , normal kadınlara göre daha büyük tespit edildi(257).

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin sınıflamasına göre hastaları 3 gruba ayırdık.Femur yağ doku kalınlığı sağlıklı gebeler , bozulmuş glukoz toleransı olan gebeler ve GDM tanılı gebeler arasında (sırasıyla 3.7 ± 0.5 mm, 4 ± 0.4 mm, 4 ± 0.6

mm) farklı saptandı($p=0,005$) . Gruplar kendi arasında ikili karşılaştırdığımızda sağlıklı gebeler ile GDM li gebeler femur yağ doku kalınlığı yine farklılık gösterdi.Karın ön duvarı humerus ve skapula yağ doku kalınlıkları 3 lü analizde farklı saptanmadı.

Yapılan bu korelasyon analizleri ve gruplar arası karşılaştırmalarda GDM hastalarında farklılık gösteren femur ve humerus yağ doku ölçümlerinin tanısal değerini tespit etmek , hastalığa etki düzeyini değerlendirmek açısından ikili lojistik regresyon analizi de yaptık.Buna göre femur yağ doku kalınlığı 1 mm artıkça GDM olasılığı 1,7 kat artış gösterebilmektedir.Humerus yağ doku kalınlığının GDM tanısında bu analizde farklı olmadığını saptadık.

Bununla birlikte femur yağ doku kalınlığı açısından kontrol gruba hastalara göre bir eşik değer belirlemek istedik.Yaptığımız ROC analizinde femur yağ doku kalınlığı 4,1 mm'nin üzerine çıktığında %63-65 duyarlılık ve özgüllükle GDM olasılığı artmaktadır.

Çalışmamızda femur yağ doku kalınlığının diğer parametrelere göre GDM li hastaların öngörüsünde , anormal 100 gr OGTT sonucu açısından , daha anlamlı ve ileride GDM hasta popülasyonunun taranması sıkı takibi ve diabete bağlı morbitidenin azaltılması açısından yararlı ek bir tarama metodu olabilir.Literatür çalışmalarının bazılarında karın ön duvarı yağ doku kalınlığı GDM öngörüsünde daha fazla sayıda anlamlı saptanmış olsa da bizim çalışmamızda bu durum izlenmedi.Bunun bir sebebi de ; hasta sayısının az olması ile ve aynı coğrafi bölgede yaşayan popülasyonda değerlendirme yapılmış olması olabilir.

Çalışmamızda ultrason ile ölçülen fetal yağ doku kompoziti ile GDM ilişkisi değerlendirilirken artan fetal adipozitenin doğum şekli , fetal ağırlık ve doğum sonrası fetal maternal sonuçlar üzerine etkisi net değerlendirilemedi.Literatürde mevcut bazı çalışmalarda yağ dokusu artan bebeklerim makrozomi ve intrapartum komplikasyonlar uğrama olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir(258,259).Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız fetal adipozitenin ileride rutin biyometrik parametrelere ilave bir değerlendirme olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlüklerinden biri ; GDM tanılı hastalara erişimin zorluğu ve az sayıda hastanın değerlendirilebilmesiydi.Bununla birlikte çalışma popülasyonumuz daha homojen ve komplike olabilirdi.Çalışmamızın zayıf yönlerinden birisi de sonografik bulguları doğum sonrası neonatal yağlanma bulgularıyla ilişkilendirmemizdi.Ayrıca yağ dokunun omuz distosisi ve Erb paralizisi gibi daha nadir ve olası komplikasyonların öngörüsünü güçlendirmede.Bunun için daha fazla sayıda diabetli hastayla prospektif ve daha uzun dönem sonuçların izlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 24-28 hafta gebelere femur , humerus , abdomen ,skapula yağ doku kalınlığı ölçümü yapıp GDM tanı öngörüsünde bulunmayı amaçladık.Femur yağ doku kalınlığının diğer parametrelere göre , anormal 100 gr OGTT sonucu açısından daha anlamlı olduğunu tespit ettik ve bu parametreyle GDM hasta popülasyonunun taranması ve GDM ‘ ye bağlı morbiditenin azaltılması açısından yararlı ek bir tarama metodu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
3. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(5):525.e1-5.
4. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, et al. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1188-200.
5. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
6. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Hum Genet*. 2014;20(1):10-9.
7. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Birnbacher R. [Gestational diabetes mellitus]. *Acta Med Austriaca*. 2004;31(5):182-4.
8. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(3):619-37, viii.
9. Langer O, Miodovnik M, Reece EA, Rosenn BM. The proceedings of the diabetes in pregnancy study group of North America 2009 conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(3):196-8.
10. Al-Nemri AM, Alsohime F, Shaik AH, El-Hissi GA, Al-Agha MI, Al-Abdulkarim NF, et al. Perinatal and neonatal morbidity among infants of diabetic mothers at a university hospital in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2018;39(6):592-7.

11. Boyle DIR, Versace VL, Dunbar JA, Scheil W, Janus E, Oats JJN, et al. Results of the first recorded evaluation of a national gestational diabetes mellitus register: Challenges in screening, registration, and follow-up for diabetes risk. *PLoS One*. 2018;13(8):e0200832.
12. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
13. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(9):2045-7.
14. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(2):e49-e64.
15. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2013;13(3):368-70.
16. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(6):CD007123. doi:10.1002/14651858.CD007123.pub3
17. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1256s-61s.
18. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;48(3):331-9.
19. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(1):65-85.
20. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin

- resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(7):716-26. doi:https://
21. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, Klingensmith GJ, Dabelea D, Fingerlin TE, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 2009;52(10):2064-71.
 22. Vega-Lopez S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Investig Med*. 2004;52(1):24-32.
 23. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:5.
 24. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
 25. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic beta-cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:141-51.
 26. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(7):843-52.
 27. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes care*. 2014;37(6):1751-8.
 28. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, Allenberg H, Spoo RA, Zygmunt M, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):367.
 29. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes care*. 2009;32(11):2005-9.

30. Al-Hakeem MM. Pregnancy outcome of gestational diabetic mothers: experience in a tertiary center. *J Family Community Med.* 2006;13(2):55-9.
31. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
32. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care.* 2010;33(3):676-82.
33. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-S61. *Diabetes care.* 2011;34(5):e53; author reply e4.
34. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):341-63.
35. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 3:S173-211.
36. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;207(4):326.e1-9.
37. Nielsen KK, de Courten M, Kapur A. The urgent need for universally applicable simple screening procedures and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus--lessons from projects funded by the World Diabetes Foundation. *Glob Health Action.* 2012;5.
38. van Leeuwen M, Louwse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a

- systematic review. *Bjog*. 2012;119(4):393-401.
39. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):115-22.
 40. Sheppard AJ, Shapiro GD, Bushnik T, Wilkins R, Perry S, Kaufman JS, et al. Birth outcomes among First Nations, Inuit and Metis populations. *Health Rep*. 2017;28(11):11-6.
 41. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(12):CD000331. doi:10.1002/14651858.CD000331.pub3
 42. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2014;14(2):461.
 43. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, et al. The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12:106.
 44. Vecchie A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can Predict Gestational Complications. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1070151.
 45. Hopmans TE, van Houten C, Kasius A, Kouznetsova OI, Nguyen LA, Rooijmans SV, et al. [Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159:A8043.
 46. Girz BA , Divon MY , Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well controlled , intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992;12:229
 47. Aberg A, Rydhström H, Kallen K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:212

48. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.
49. Feig DS, Corcoy R, Jensen DM, Kautzky-Willer A, Nolan CJ, Oats JJ, et al. Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):680-90.
50. Rai R, Regan LJTL. Recurrent miscarriage. 2006;368(9535):601-11.
51. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(1):53-72.
52. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1445-1454. doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.10.011
53. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):693-711. doi:10.1097/01.AOG.0000444441.04111.1d
54. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002/10/12 ed2002. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control; p. 245-8.
55. Johansen MN, Garne E. [Maternal diabetes and congenital malformations]. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(32):2877-9.
56. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989;39(3):225-31.
57. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7560):177.

58. Reece EA, Homko C, JCO, gynecology. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. 2007;50(4):990-7.
59. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):3977-87.
60. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 1997;40(4):723-9.
61. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(3):161-5.
62. Practice Bulletin No. 173 Summary: Fetal Macrosomia. Obstetrics and gynecology. 2016;128(5):1191-2.
63. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. Diabetes care. 2011;34(5):1145-9.
64. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DM): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). Ir J Med Sci. 2012;181(1):105-9.
65. Aman J, Hansson U, Ostlund I, Wall K, Persson B. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. Neonatology. 2011;100(2):147-54.
66. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ (Clinical research ed). 2004;328(7445):915.
67. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus : A prospective Cohort Study of Nulliparous Women. Diabetes Care 2016;39:982
68. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et

- all.Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.N Engl J Med 2008;358:1991
69. Crowther CA,Hillier JE , Moss JR,et al.Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes.N Engl J Med 2005;352:2477
 70. Kwik M,Seeho SK, Smith C,et al.Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance.Diabetes Res Clin Pract 2007;77:263
 71. Garner P,Okun N.Keely E,et al.A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes : a pilot study.Am Obstet Gynecol 1997;177:190
 72. Hillier TA, Pedula KL , Vesco KK, et al.Excess gestational weight gain : modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose .Obstet Gynecol 2008;112:1007
 73. Silver RM,Landon MB,Rouse DJ,et al.Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries.Obstet Gynecol 2006;107:1226.
 74. Landon MB,Hauth JC,Leveno KJ,et al.Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery.N Engl J Med 2004 ;301:2581
 75. Caughey AB, Sandberg PL , Zlatnik MG , et al.Forceps compared with vacuum : rates of neonatal and maternal morbidity.Obstet Gynecol 2005;106:908
 76. Demissie K , Rhoads GG, Smulian JC , et al.Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes : population based retrospective analysis.BMJ 2004;329:24
 77. Ryan EA , Al-Agha R.Glucose control during labor and delivery.Curr Diab Rep 2014;14:450
 78. Flores-le Roux JA , Sagarra E , Benagies D , et al.A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes

mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97 :217

79. Barrett HL , Morris J , McElduff A. Watchful waiting : a management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009 ; 49 : 162.
80. Andersen O , Hertel J , Schmolker L, Kühl C. Influence of the maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglycaemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1985 ; 74 : 268
81. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(5):1372-8.
82. Mulder EJ, Koopman CM, Vermunt JK, de Valk HW, Visser GH. Fetal growth trajectories in Type-1 diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(6):735-42.
83. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Stuebe AM, Kleinman KP, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(1):61.e1-7.
84. Wang J, Moore D, Subramanian A, Cheng KK, Toulis KA, Qiu X, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19(9):1256-68.
85. Mulder EJ, Koopman CM, Vermunt JK, de Valk HW, Visser GH. Fetal growth trajectories in Type-1 diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(6):735-42.
86. Evers IM, ter Braak EW, de Valk HW, van Der Schoot B, Janssen N, Visser GH. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes care*. 2002;25(3):554-9.
87. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *American journal of obstetrics and gynecology*.

1987;156(5):1089-95.

88. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):34-42.
89. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes care*. 1992;15(10):1251-7.
90. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(1 Pt 1):103-11.
91. Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes care*. 2000;23(10):1494-8.
92. Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(8):702-6.
93. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(4):311-5.
94. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(4):311-5.
95. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(4):1287-93.

96. Baird J. The State of the Art in Diabetic Pregnancy. *Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy*: Springer; 1989. p. 267-74.
97. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):65-74.
98. Shoham I , Wzniter A,Silberstein T.et al.Gestastional diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 100:46
99. Biggio JR Jr,Wenstrom KD, Dubard MB ,Cliver SP.Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome.*Obstet Gynecol* 1999;94:773
100. Pilliod RA ,Page JM ,Burwick RM , et al.The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:410.e1.
101. Cardwell MSJO, survey g. Polyhydramnios: a review. 1987;42(10):612-7.
102. Boylan P, Parisi V, editors. An overview of hydramnios. *Seminars in perinatology*; 1986: Elsevier.
103. Moise Jr KJCo, gynecology. Polyhydramnios. 1997;40(2):266-79.
104. Biggio JR, Jr., Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1999;94(5 Pt 1):773-7.
105. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(2 Pt 1):323-33.
106. Blank A , Grave GD , Metzger BE .Effects of gestastional diabetes on perinatal morbidity reassessed.Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes ofGestastional Diabetes Mellitus,December 3-4 , 1992.*Diabetes Care* 1995;18:127
107. Hod M,Merlob P,Friedman S,et al.Gestastional diabetes mellitus.A survey of perinatal complications in the 1980s.*Diabetes* 1991 ; 40 Suppl 2:74

108. Werner EF ,Romano ME,Rouse DJ ,et al.Association of Gestastional Diabetes Mellitus With Neonatal Respiratory Morbidity.Obstet Gynecol 2019; 133:349
109. Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1074-5.
110. Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. 1999;14(1):155-9.
111. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DAJO, Gynecology. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. 2003;102(4):850-6.
112. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard KJO, Gynecology. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. 2006;108(3):644-50.
113. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery MEJNEJoM. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. 1976;294(7):357-60.
https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2011/07000/Association_Between_Adverse_Neonatal_Outcome_and.18.aspx
114. Kim M, Park J, Kim SH, Kim YM, Yee C, Choi SJ, et al. The trends and risk factors to predict adverse outcomes in gestational diabetes mellitus: a 10-year experience from 2006 to 2015 in a single tertiary center. Obstetrics & gynecology science. 2018;61(3):309-18.
115. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152(3):249-54.
116. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). Pediatrics. 2011;128(4):e848-55.
117. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. Semin Perinatol. 2002;26(3):206-9.

118. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(6):918-22.
119. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 1990;33(6):378-83.
120. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-8.
121. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann*. 1996;25(4):215-22.
122. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics*. 1980;66(3):417-9.
123. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(1):51-4.
124. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1319-25
125. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1979;95(6):1020-5
126. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):111-8.
127. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;92(4 Pt 1):507-13.
128. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(2):476-80.
129. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(1):167-78.
130. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(1):131-53.
131. Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S347-53.

132. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol.* 1996;13(7):449-51.
133. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(1):122-35.
134. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(6):745-56.
135. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes care.* 1990;13(1):34-40.
136. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes care.* 1995;18(5):631-7.
137. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(4):477-84.
138. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes care.* 2000;23(8):1084-91.
139. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):412-20.
140. Spotti D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. *J Nephrol.* 2018.
141. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817-24.
142. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017;40(1):136-54.
143. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90:869
144. 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

145. Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:905
146. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1032
147. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2 :S246
148. Yogev, Chen, Hod, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:255.e1
149. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47:449
150. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:437
151. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:327. e1
152. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;158:1148
153. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(1):e1-e25.
154. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(4):449-62.
155. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c2207.
156. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41.
157. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):364-9.

158. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes care*. 2011;34(8):1683-8.
159. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
160. Stampler EF, Cruz ML, Mimouni F, Rosenn B, Siddiqi T, Khoury J, et al. High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(4 Pt 1):1217-21.
161. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
162. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
163. Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:175-8.
164. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1980;302(16):886-92.
165. Schneider S, Ruderman NJ. Exercise and NIDDM (Reprinted from *Diabetes care*, Vol 13, PG 785-789, 1990). 1993;16(5):54-8.
166. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(2):415-9.
167. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:78-80.
168. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008(162):1-96.
169. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(6):e228-e48.
170. 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. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(1):193-205.

171. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(5):457.e1-9.
172. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S165-s72.
173. Diamond MP, Salyer SL, Vaughn WK, Cotton R, Boehm FH. Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent diabetic pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;156(3):599-604.
174. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(3):675-85.
175. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S137-s43.
176. Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(5):1532-9.
177. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:50-4.
178. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(4):309.e1-7.
179. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(4):379-84.
180. Kjos SL , Leung A , Henry OA , et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies : predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173:1532
181. Landon MB , Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34 Suppl 2:50
182. Rosenstein MG , Cheng YW , Snowden JM , et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:309.e1
183. Cheng YW , Chung JH , Block-Kurbisch I, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:379

184. Committee on Practice Bulletins—Obstetric.ACOG Practice Bulletin No. 190:Gestational Diabetes Mellitus.Obstet Gynecol 2018 ; 131:e49.Reaffirmed 2019.
185. Gabbe SG , Mestman JG , Freeman RK , et al.Management and outcome of class A diabetes mellitus.Am J Obstet Gynecol 1977; 127:465
186. Rouse DJ , Owen J , Goldenberg RL , Cliver SP.The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound JAMA 1996 ; 276:1480
187. Kjos SL , Schaefer-Graf UM.Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets .Diabetes Care 2007 ; 30 Suppl 2 :S200
188. Ben-Haroush A , Chen R , Hadar E , et al.Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies : can it predict large-for-gestational-age infants at term? Am J Obstet Gynecol 2007: 197:497,e1
189. Hod M , Kapur A , Sacks DA , et al.The International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus : A pragmatic guide for diagnosis , management , and care .Int J Gynecol Obstet 2015;131 Suppl:S173
190. Little SE ,Edlow AG , Thomas AM , Smith NA.Estimated fetal weight by ultrasound:a modifiable risk factor for cesarean delivery ? Am J Obstet Gynecol 2012:207:309.e1
191. Engstrom JL ,Work BA Jr. Prenatal prediction of small-and large-for-gestational age neonates.J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1992;21:486
192. Humphries J , Reynolds D , Bell-Scarborough L,et al. Sonographic estimate of birth weight: relative accuracy of sonographers versus maternal-fetal medicine specialists.J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:108
193. Johnstone FD , Prescott RJ , Steel JM , et al.Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy.Br J Obstet Gynaecol 1996;103:747
194. McLaren RA , Puckett JL.Chauhan SP.Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin:a comparison of seven sonographic models.Obstet Gynecol 1995 ; 85:565.
195. Smith GC , Smith MF , McNay MB,Fleming JE .The relation between fetal abdominal circumference and birthweight : findings in 3512 pregnancies.Br J Obstet Gynaecol 1997: 14:186
196. Hackmon R , Bornstein E,Ferber A , et al.Combined analysis with amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of severe macrosomia at birth.Am J Obstet Gynaecol 2007:196:333.e1

197. Scioscia M, Scioscia F, Vimercati A, et al. Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness in the late third trimester. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2008;31:314
198. Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2007;30:861
199. Higgins MF, Russell NM, Mulcahy CH, et al. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:43
200. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(4):908-10.
201. Feghali MN, Caritis SN, Catov JM, Scifres CM. Timing of delivery and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 :243.e1
202. Alberico S, Businelli C, Wiesenfeld U, et al. Gestational diabetes and fetal growth acceleration: induction of labour versus expectant management. *Minerva Ginecol* 2010; 62:533
203. Sutton AL, Mele L, Landon MB, et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:244.e1
204. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:611
205. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996;13:293
206. Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *AM J Obstet Gynecol* 1998; 178:922
207. Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al. Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1992;9:484
208. Peled Y, Perri T, Chen R, et al. Gestational diabetes mellitus—implications of different treatment protocols. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:847
209. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, et al. Immediate delivery of expectant management in gestational diabetes at term: The GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:669
210. Biesty LM, Egan AM, Dunne F, et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; CD012910.

211. Spong CY , Mercer BM ,D'alton M. et al.Timing of indicated late-preterm and early -term birth.Obstet Gynecol 2011;118:323
212. Niu B , Lee VR ,Cheng YW , et al. What is the optimal gestastional age for women with gestastional diabetes type A1 to deliver?Am J Obstet Gynecol 2014;211:418.e1
213. ACOG Committee Opinion No. 764:Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstet Gynecol 2019;133:e151
214. Silver RM , Landon MB , Rouse DJ , et al.Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries.Obstet Gynecol 2006 ; 107:1226.
215. Landon MB , Hauth JC , Leveno KJ , et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery .N Engl J Med 2004;351:2581
216. Caughey AB.Sandberg PL . Zlatnik MG , et al.Forceps compared with vacuum : rates of neonatal and maternal morbidity .Obstet Gynecol 2005 ; 106:908
217. Demissie K , Rhoads GG , Smulian JC ,et al.Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes:population based retrospective analysis.BMJ 2004 ; 329:24
218. Ryan EA , Al-Agha R .Glucose control during labor and delivery.Curr Diab Rep 2014; 14:450
219. Flores-le Roux JA , Sagarra E , Benaiges D , et al.A prospective evaluation of neonatal hypoglicemia in infants of women with gestastional diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract 2012 ; 97:217
220. Barrett HL , Morris J , McElduff A.Watchful waiting : a management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period.Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009;49:162
221. Andersen O , Hertel J , Schmolker L , Kühl C . Influence of the maternal plasma glucose concentration at delivery on the risk of hypoglicemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers.Acta Paediatr Scand 1985;74:268
222. Kenepf NB , Kumar S , Shelley WC , et al . Fetal and neonatal hazards of maternal hydration with %5 dextrose before ceasarean section.Lancet 1982;1:1150
223. Jovanovic L.Glucose and insulin requirements during labor and delivery : the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes.Endocr Pract 2004 ;10 Suppl 2:40
224. Hamel MS , Kanno LM , Has P , et al.Intrapartum Glucose Management in Women With Gestastional Diabetes Mellitus : A Randomized Controlled Trial . Obstet Gynecol 2019 : 133:1171

225. Grant E , Hadar E , Hadden DR , et al .Glycemic control during labor and delivery : a survey of academic centers in the United States .Arch Gynecol Obstet 2012;285:305
226. Blumer I ,Hadar E , Hadden DR . et al.Diabetes and pregnancy : an endocrine society clinical practice guideline . J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98:4427
227. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008;248(4):585-91.
228. Hanazaki K, Maeda H, Okabayashi T. Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections. *World J Gastroenterol.* 2009;15(33):4122-5.
229. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology.* 2018;132(6):e228-e48.
230. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):1014-24.
231. Tieu J, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):Cd010211.
232. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstetrics and gynecology.* 2017;129(2):273-80.
233. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2010;203(5):467.e1-6.
234. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes care.* 2001;24(4):659-62.
235. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *American journal of epidemiology.* 2017;186(10):1115-24.
236. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2008;31(8):1668-9.
237. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart (British Cardiac Society).* 2013;99(15):1118-21.

238. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy :Standards of Medical Care in Diabetes-2020 .Diabetes Care 2020;43:S183.
239. Carter EB , Martin S , Temming LA , et al. Early versus 6-12 weeks postpartum glucose tolerance testing for women with gestational diabetes. J Perinatol 2018;38:118
240. Werner EF , Has P , Tarabulsi G .et al. Early Postpartum Glucose Testing in Women with Gestational Diabetes Mellitus. Am J Perinatol 2016;33:966
241. Curtis KM , Tepper NK , Jatlaoui TC ,et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016;65,1
242. Lopez LM , Grimes DA , Schultz KF. Steroidal contraceptives : effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus .Cochrane Database Syst Rev 2014 ; CD006133
243. Tigas S , Sunehag A , Haymond MW. Metabolic adaptation to feeding and fasting during lactation in humans. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:302
244. Lenz S , Kühl C , Hornnes PJ , Hagen C. Influence of lactation on oral glucose tolerance in the puerperium. Acta Endocrinol (Copenh) 1981 ;98:428
245. Kjos SL , Henry O , Lee RM , et al. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes .Obstet Gynecol 1993;82:451
246. Gunderson EP , Crites y , Chiang V , et al. Influence of breastfeeding during the postpartum oral glucose tolerance test on plasma glucose and insulin. Obstet Gynecol 2012;120:136
247. Gunderson EP , Hurston SR , Ning X , et al. Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus : A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2015;163:889
248. Ziegler AG , Wallner M , Kaiser I , et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes 2012;61:3167
249. Ley SH , Chavarro JE , Li M , et al. Lactation Duration and Long-term Risk for Incident Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2020;43:793
250. Gunderson EP , Lewis CE , Lin Y , et al. Lactation Duration and Progression to Diabetes in Women Across the Childbearing Years : The 30-Year CARDIA Study. JAMA Intern Med 2018;178:328
251. Kozhimanni KB , Pereria MA , Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. JAMA 2009;301:842

252. . Ling Chen, Jing-JingWu, Xiao-Hui Chen, Li Cao, YunWu, Li-Jun Zhu, Kang-Tai Lv, Chen-Bo Ji, Xi-Rong Guo Measurement of Fetal Abdominal and Subscapular Subcutaneous Tissue Thickness during Pregnancy to Predict Macrosomia: A Pilot study
253. Aleksandra Warska, Anna Maliszewska, Anna Wnuk, Beata Szyszka, Włodzimierz Sawicki, Krzysztof Cendrowski. Current knowledge on the use of ultrasound measurements of fetal soft tissues for the assessment of pregnancy development
254. TEMD 2019 Kılavuzu
255. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus ; a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123
256. Aksoy H , Aksoy Ü , Açmaz G et al. The effect of impaired 50-gram oral glucose challenge test on fetal abdominal wall thickness . *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:570-574
257. Larciprete G , Valensise H , Vasapollo B , et al. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies . *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* . 2003 ;22(6):591-597.
258. Venkarataman H , Ram U , Craik S , Arungunasekaran A et al . Increased fetal adiposity prior to diagnosis of gestational diabetes in South Asians : more evidence for the ‘thin fat ‘ baby *Diabetologia* 2017 60:399-405
259. Meghan G Hill , Wayne R Cohen et al . Shoulder dystocia prediction and management . *Women’s Health* 2016;12(2):251-61

ÖZGEÇMİŞ

1- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yasin ALTEKİN

Doğum yeri ve tarihi: Erzurum/18.08.1990

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Demirtaş Senti Cumhuriyet Mahallesi Gökkule 4 Apt. Kat:6 Daire no :17 Osmangazi / BURSA

Yabancı dili: İngilizce , Almanca

2- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İhtisas Eğitimi / 2016-2020

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2007-2014

Çorum Fen Lisesi / 2004-2007

Çorum Albayrak İlköğretim Okulu

Ankara Avni Akyol İlköğretim Okulu

Çorum Özel Pınar İlköğretim Okulu

3- Mesleki Deneyimi

2014-2015 Çorum Hitit Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Pratisyen Hekimi

2016-2020 SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH Kadın Hastalıkları ve DoğumAsistan Doktor

4- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Bursa Şubesi

Türk Maternal ve Fetal Tıp Derneği

5- Bilimsel İlgi Alanları:

Yayınları;

- 1.Diagnostic Distribution of Cervicovaginal Smear in Bursa and Its Surrounding
2. The relationship between maternal and umbilical cord adropin levels whit the presence and severity of preeclampsia

6- Bilimsel Etkinlikleri:

Katıldığı Kongre ve Kurslar:

1. 14. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi- Bursa, 2019.

2. 13. TJOD Asistan Okulu- Kıbrıs, 2018.
3. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji 11. Ulusal Kongresi- İzmir, 2019.
4. 16. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi- Antalya, 2018.
5. Onkoloji Günleri- Bursa, 2016.

