

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ  
Klinik Şefi: Prof. Dr. Erdal KAYA

**50 GRAM GLUKOZ TARAMA TESTİ 130-140 MG/DL  
ARASINDA ÇIKAN GEBELİKLERİN PERİNATAL  
SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nedim TOKGÖZOĞLU

İSTANBUL - 2011

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. MATERYAL VE METOD .....	37
4. BULGULAR .....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
6. KAYNAKLAR.....	51

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şeflerim; Prof Dr Erdal Kaya'ya, Doç Dr Aktuğ Ertekin'e, Prof Dr Ateş Karateke'ye, Op Dr Mehmet Uludoğan'a, Op Dr Vedat Dayıcioğlu'na, Op Dr Sadiye Eren'e Sayın Başhekimimiz Doç Dr Ayşenur Celayir'e;

Tez çalışmam sürecinde yardım ve önerilerini esirgemeyen Op. Dr. Erbil Çakar'a;

Tezimi hazırlamamda beni yalnız bırakmayan Op. Dr. Selçuk Selçuk ve Dr Ahmad Namazov'a;

Asistanlık eğitim sürecinin zor ve güzel günlerini birlikte paylaştığım tüm başasistanlarım, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma;

Bugüne gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatımın her anında beni destekleyen sevgili aileme;

Sonsuz saygılarımı sunar teşekkür ederim...

Dr. Nedim TOKGÖZOĞLU

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus(GDM), gebelikte anne ve bebeği etkileyen ana medikal sorunlardan birini teşkil etmektedir. Diyabetik gebelerde amaç kan şekeri seviyesini optimum düzeyde tutmak ve böylece perinatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir.

Gebelikte diyabet üçüncü trimesterde ortaya çıkan bir hastalık olduğu için son trimester öncesi(24-28. Gebelik haftası) 50 gr glukoz yükleme testi yapılarak riskli grup ortaya çıkarılıp kesin tanı için bu hastalara; bazı merkezlerde 100 gr oral glukoz tolerans testi(OGTT), bazı merkezlerde 75 gr OGTT testi yapılarak kesin tanı konmaktadır.

Tarama amacıyla yapılan 50 gr OGTT'nin eşik değeri 140 mg/dl ve 130 mg/dl olması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Eşik değerin düşürülmesi daha çok gestasyonel diyabet hastasının yakalanmasına; buna karşın yanlış pozitif sonuçların artmasına neden olacaktır. Bu durumda tarama testinde yanlış pozitiflik gösteren hastalara kesin tanı testlerinin uygulanması da ek bir maliyet getirecektir.

Biz çalışmamızda bu tartışmalı konuyu araştırmak üzere kliniğimize başvurup tedavi gören, 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130-140 mg/dl arasında çıkan hastalar ile sonucu 130 mg/dl ve altında çıkan hastaların dosya kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek perinatal sonuçlarını inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### OBEZİTE

Aşırı kilolu olmak, zengin toplumların büyük sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Gebelik üzerinde çok yönlü etkileri ve tıbbi öneme sahiptir ve son yıllarda obezite prevalansı giderek artmaktadır. Geçen birkaç yıl içinde obezite epidemik-dar tanımıyla, sıklığı ve şiddeti giderek artan ve geniş bir alana yayılan, geçici salgın olay – olarak tanımlandı. Ne yazık ki obezite daha doğru tanımıyla endemiktir-kronik olarak izlenen bir durumdur. Ayrıca prevalansı 1960'dan beri artmaya devam etmiştir. 1991 yılında Birleşik Devletlerdeki yetişkinlerin yaklaşık üçte biri aşırı kiloluydu ve yıllık ölümlerin neredeyse 300.000'i obeziteye bağlanmaktaydı(1). Bu problem ne yazık ki sadece yetişkinlerle sınırlı değildi ve 6-11 yaş arası çocukların %15'i aşırı kilolu olarak bildirilmişti(2). Adolesanlarda da prevalans benzerdir.

Diabet, kalp hastalıkları, inme ve osteoartrit gibi obezite ile ilişkili birçok hastalık vardır. Bu hastalıkların tümünde azalmış yaşam beklentisi vardır. Bray(2003) tüm dünyada yayılmaya başlayan epidemik obeziteyi, yine dünya çapında bir epidemik diabetin izleyeceğini ileri sürmüştür. Gebe kalan obez kadınlar ve onların fetusları gebelikle ilgili çok çeşitli komplikasyonlara yatkındırlar. Uzun dönem maternal etkileri anlamlı ve artmış oranlarda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca, son çalışmalarda obez kadınların çocuklarının da uzun dönemde morbiditeye maruz kaldıkları gösterilmiştir.(3)

Obezitenin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında Quetelet index olarak da bilinen vücut kitle indeksi(VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır(kg/m<sup>2</sup>). Ulusal Kalp ve Damar Enstitüsü'ne göre(1998), VKİ'nin 18.5 ile 24.9 kg/m<sup>2</sup> arasında normal kilo, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>

arasında olması aşırı kiloluluk, 30 kg/m<sup>2</sup> veya daha büyük olması ise obezite olarak adlandırılır(4).

Obezite de fertilité de azalma artmış insülin direncine bağıdır. Beller ve arkadaşları(2009),6500 in vitro fertilizasyon-intrastoplazmik enjeksiyon siklusunda, maternal VKİ'nin yükselmesinin kademeli ve anlamlı olarak implantasyon, gebe kalma ve canlı bebek doğurma oranlarının azaldığını saptamışlardır(5). Lashen ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu kontrol çalışmasında obezite, artmış ilk trimester gebelik kaybı ve tekrarlayan gebelik kaybı riski ile ilişkili bulunmuştur.(6)bir çok aşırı kilolu ve obez gebede, artmış sayıda ve birbiri ile ilişkili istenmeyen perinatal etkiler oluşmaktadır. Obeziteyle komplike gebelik oranı, obezitenin genel prevalansının artmasına bağı olarak yükselmiştir.

**Tablo 1.** Gebelik öncesi vücut kitle indeksine(VKİ) göre tıp enstitüsü tarafından önerilen toplam kilo oranları (7)

Önerilen toplam kilo alımı		
<i>Kategori</i>	<i>Kilogram</i>	<i>Pound</i>
Zayıf VKİ <18.5 kg/m <sup>2</sup>	12.5-18	28-40
Normal VKİ 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup>	11.5-16	25-35
Aşırı kilolu VKİ 25-29.9 kg/m <sup>2</sup>	7-11.5	15-25
Obez VKİ >30 kg/m <sup>2</sup>	5-9.1	11-20

Obezite maternal morbiditeyi arttırmaktadır. (tablo 2) gestasyonel diabet ve hipertansiyon en dikkat çekici morbidite sebepleridir. Sezeryan oranları %20.7 olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, obez kadınlarda %33.8, morbid obezlerde %47.4 saptanmıştır.

Haeri ve arkadaşları(2009), obez adolesanlarda da gestasyonel diabet ve sezeryan oranlarının arttığını saptamışlardır(8). Sebire ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları tablo 2 de gösterilmiştir. VKİ normalin üzerinde olanlarda hemen hemen tüm komplikasyonlar anlamlı derecede artmıştır. Obezite preeklampsi için de ciddi risk faktörlerindedir. O'Brien ve arkadaşları(2003) tarafından yapılan, 1.4 milyon kadının katıldığı bir çalışmada, gebelerde VKİ'deki her 5-7 kg/m<sup>2</sup> 'lik artışlarda preeklampsi riskinin ikiye katlandığını saptamışlardır(9)

**Tablo 2.** Obez ve aşırı kilolu kadınlarda istenmeyen gebelik sonuçları (10)

Komplikasyonlar	Normal kadınlarda yüzde prevalansı VKİ(20-24.9) (n=176.923)	Artan komplikasyonlar	
		Aşırı kilolu VKİ(25-29.9) (n=79.014)	Obez VKİ>30 (n=31.27)
Gestasyonel diabet	0.8	1.7	3.6
Preeklampsi	0.7	1.5	2.1
Postterm gebelik	0.13	1.5	2.1
Acil sezeryan	7.8	1.3	1.8
Elektif sezeryan	4.0	1.2	1.4
Postpartum kanama	10.4	1.2	1.4
Pelvik infeksiyon	0.7	1.2	1.3
Üriner infeksiyon	0.7	1.2	1.4
Yara yeri infeksiyonu	0.4	1.3	2.2
Makrozomi	9.0	1.6	2.4
Ölü doğum	0.4	1.1	1.4

Gebelikte geç dönemde, açıklanamayan ölü doğum insidansının artışı obezite ile ilişkilendirilebilir. Cnattingius ve arkadaşları(1998), VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda ölü doğum oranlarında 1.6 kat artış saptamışlardır. VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda ölü doğum oranı 2.6 kat artar. Ayrıca VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan nullipar kadınlarda erken yenidoğan ölümleri yaklaşık iki kat artmıştır(11).

Obez gebelerde hem fetal, hem neonatal komplikasyonlar; nöral tüp defekti, kalp defektleri ve multiple anomali insidansları artmış olarak izlenmektedir. Yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranlarına neden olan, obezite ile ilişkili iki önemli ve birbiri ile bağlantılı faktör, kronik hipertansiyon ve diabetes mellitustur. Fetal büyüme kısıtlılığının iyi bilinen nedenlerinden biri kronik hipertansiyondur. Gebelik öncesi diabet, konjenital anomali oranlarını arttırır. Gestasyonel diabette, gebelik yaşına göre iri bebek ve makrozomi komplikasyonları sayıca fazladır. Diabet olmasa bile, obez kadınlarda makrozomik bebek prevalansı artmıştır.

### **Diabet Tarihçe:**

Diyabetik gebelerle ilgili ilk yazılı literatür XIX yüzyılın sonlarına doğrudur. 1882 yılında Duncan, yaşları 21-38 arasında değişen 22 gebelikten 15'inde diyabet olduğunu gösteren verileri yazılı belgelerden toplamıştır. 1908'de Offergoldin, 57 diyabetli gebeliğin %66'sında perinatal ölüm gerçekleştiğini bildirmiştir. 1916'da Juslin ise, insülin öncesi dönemde gestasyonel diyabeti tanımlamış, o dönemde spontan abortus ve erken doğum oranının % 30 olduğunu bildirmiştir (12). İnsülinin 1922'de keşfiyle maternal mortalite %30'lardan %0'a, perinatal mortalite ise %60'lardan %5'e kadar düşmüştür. Son yıllarda ise artık gen tedavisinden, embriyonik kök hücre ve pankreas adacık transplantasyonundan bahsedilmektedir (13).

## Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı, klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Gebelik öncesi teşhis edilmişse pregestasyonel (PGDM), ilk kez gebelik sırasında tespit edilmiş bir glukoz intoleransı varsa gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) denir. Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem anne hem de fetüs açısından dikkatli takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında bebekte konjenital malformasyondan inutero ölüme, annede hipoglisemiden diyabetik ketoasidoza ve retinopati, nöropati ve nefropatiye kadar değişik spektrumlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur.

Gestasyonel diyabet (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. Gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir; çünkü literatürdeki veriler çalışmaların yapıldığı topluma ve tanı kriterlerine göre değişiklikler göstermektedir. Amerikan Diyabet Derneği gebe kadınların % 4'ünde yani yılda yaklaşık 135.000 kadında GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Ancak bu oran farklı toplumlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir(14) Yapılan bir çalışmada insidans Kafkas ırkında %0,4, zencilerde %1,5, Asyalılarda %3,5–7,3 ve Amerikalılarda %16 olarak bulunmuştur(15) GDM görülme sıklığını etkileyen bir başka faktör de anne yaşıdır. Yapılan çalışmalarda 25 yaş altı bayanlarda insidans %0,4–0,8 iken 25 yaş üstü grupta bu oran % 4,3–5,5 olarak bulunmuştur(16) Günümüzde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı artmaktadır. Bunun nedeni artmış obezite sıklığı olabileceği gibi, tanı ve testlerdeki eşik değerlerindeki düşme de olabilir. Doğum sonrası bu gruptaki hastaların %2-14'ünde Tip 2 diyabet, %3-35'inde ise bozulmuş glukoz toleransı yada açlık glukozu tespit edilmiştir(17) Çeşitli yayınlar da bu hasta grubunda 5 yıl içerisinde %10-50 oranında tip 2 diyabet geliştiği gösterilmiştir(18).

Gebelik sırasında, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerindeki artış, insan plasental laktojen hormonunun (HPL) varlığı, plasentadan insülinaz salınımı ve artmış östrojen ve

progesteron düzeyleri nedeniyle insülin direnci görülme ihtimali artar. Annenin artmış adipoz depoları, egzersiz kısıtlanması ve artmış kalori alımının da glukoz intoleransına katkısı vardır.

### **Normal ve diyabetik gebelikte karbonhidrat metabolizması:**

Östrojen ve progesteron pankreasta B hücre hiperplazisi yaparak insülin üretimini ve salgılanmasını artırır (19). Oral alınan glukoz, gebelik öncesine göre daha fazla insülin salgılatır. Periferik dokularda glikojen depolanması artar, karaciğerde glukoz üretimi ise azalır. Sonuç; ilk trimesterde glukozun periferik kullanımının artması ve açlık kan glukoz seviyesinin düşmesidir. İnsülin bağımlı diyabeti olanlar bu nedenle ilk trimesterde daha fazla hipoglisemi atakları geçirirler. Açlık durumunda yağ katabolizması artar, yağ asitleri, trigliseritler ve ketonlar artar (20). İkinci trimesterde ise glukozun plasental transferi için çalışılır. İlk trimestere göre daha yüksek açlık ve postprandial kan şekeri seviyeleri izlenir. HPL(Human Plasental Laktojen) plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır (21).

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde %44 azalma tespit edilmiştir. İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterir. Bu hormonlar gebeliğin diyabetojen olmasından sorumlu ana hormonlardır ve insülin karşıtı hormonlar olarak bilinir (22).

Özetle normal bir gebelikte:

1. Besin stimülasyonu sonucu artmış insülin salınımı.
2. Glukoz toleransında minimal bozulma.
3. Progresif insülin direnci görülür (20).

Diyabetik gebelerde ise gebelik ilerledikçe ve insülin karşıtı hormonlar arttıkça, daha fazla, gebelik öncesi dozun %30 fazlası, insüline ihtiyaç duyacaktır. Eğer gebe kadının

pankreas rezervi sınırdaysa endojen insülin üretimi özellikle son trimesterde yetersiz kalacak ve ilk defa diyabeti ortaya çıkacaktır (23).

Artmış insülin direnci ve glikoz yapımının artması sonucu hiperglisemi ortaya çıkacaktır. Hipergliseminin fetusa yansması ise şu şekilde olacaktır. Plasentada glukoz transportu 250 mg/dl saturasyon limitine ulaşınca kadar kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşir, glukoz gradiyent farkından bağımsız olarak geçiş gösterir. Fetal glukozun % 80'i maternal orijindir. Yani fetustaki glukoz seviyesi annedeki plazma glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Plasenta insülin, glukagon, büyüme hormonu ve HPL gibi protein hormonlara geçirgen değildir ve glukoz fetusta protein ve yağ sentezi için kullanılan ana yakıttır. Gebelik sırasında maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye neden olacak, bu da fetal pankreası stimule ederek B hücre hiperplazisi ve fetal hiperinsülinemiye neden olacaktır (24). Yapılan çalışmalarda, fetusun 8-9. gestasyonel haftalarında insülin varlığı gösterilmiştir. Bu fetal kaynaklı insülin dir. Çünkü, insülin anneden fetusa geçmez. 12. haftada fetal kanda insülin görülmüştür, 17. haftada da amniyon sıvısında insülin gösterilmiştir (25).

## **SINIFLANDIRMA(26)**

### **A. Pregestasyonel DM**

1. Tip 1
2. Tip 2

### **B. Gestasyonel DM**

1. Tanım: ilk kez gebelikte tanısı konulan, çeşitli derecelerde karbonhidrat intoleransı
2. İki kategori:

- a. Gebeliğin 24-28'nci haftalarında tanı konulan, gebeliğin diabetojenik hormonları tarafından ortaya çıkartılan karbonhidrat intoleransı-klasik GDM
  - b. 24. Gebelik haftasından önce tanı konulmamış Tip 2 DM-pregestasyonel DM gibi teşhis edilir.
  - c. GDM tanısı konulan kadınların %20-50'sinde takiplerden 5-10 yıl içerisinde aşikar DM gelişirken, bu olguların %33-50'sinde daha sonraki gebeliklerinde tekrarlayan GDM görülmektedir. Tekrarlayan GDM, aşikar diabet gelişme riskini de arttırmaktadır.
3. Priscilla White sınıflandırma Sistemi gebelik sırasındaki etkin takibe yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiş ve hastadaki mikrovasküler hasar düzeyine dayanan kalsifikasyondur.

**Tip 1 DM:** Daha önceleri insülin bağımlı diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan bu durum genellikle pankreas beta-hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Hastaların yaklaşık %85-90'ında islet hücrelere, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikorlar saptanır. Bazı HLA tipleri tip1 diyabet için genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyreder ve insülinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir (27).

Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0.1-0.4 arasında değişmektedir.

**Tip 2 DM:** Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95 ini bu grup oluşturur (27) Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve obesiteye bağlı periferik insülin direncinin beta-hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha

ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür.

**Tablo 3.**

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) Karşılaştırılması(26)	
Tip 1	Tip 2
Juvenil başlangıçlı veya insülin bağımlı DM olarak tanımlanır Patofizyolojisi immünopenidir. Hastalar ciddi hipoglisemi ve diabetik ketoasidoza yatkındır.	Adult başlangıçlı veya insüline bağımlı olmayan DM olarak tanımlanır. Gençlerin matür başlangıçlı DM unu içerir. Patofizyolojisi insüline karşı doku rezistansıdır. Hastalar diabetik ketoasidoz için riske sahip değildir. Ama nadir olgularda hiperosmolar koma gelişebilir. Reprodüktif dönemde mikrovasküler hastalık insidansı daha düşüktür.

### **Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri**

Ulusal Diyabet Veri Grubu ( NDDG ) ve Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde kullanılan Amerikan Diyabet Birliğinin 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır ( 28)

**Tablo 4.** (28)

<p>1.Diabetes mellitusun poliuri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları ile beraber son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz konsantrasyonu 200 mg/dl(11.1 mmol/L) veya üstü ise</p> <p>Veya</p> <p>2. AKŞ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Açlık en az 8 saat hiçbir kalori almamak demektir.</p> <p>Veya</p> <p>3. 75 gr-OGTT sırasında 2. saat plazma glikoz değeri 200 mg/dl (11.1mmol/L) veya üstü ise</p>
---

Bu kriterlerden herhangi biri pozitif saptandığında takip eden ayrı bir gün testlerden herhangi biri tekrar yapılarak tanı kesinleştirilmelidir (29). Epidemiyolojik çalışmalarda, diabetes mellitus insidansı ve prevalansı açlık plazma glikozunun 126 mg/dl üstünde olmasına dayandırılır. Bu öneri çalışmaların standardize edilmesi için yapılmıştır. Ayrıca OGTT yapılması daha güç ve pahalı, aynı zamanda vakit aldığı için gebelik dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır (29).

Yakın zamanlarda diabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan, ancak normal gruba da dahil edilemeyen bir ara grup olduğu fark edilmiştir.

**Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glikoz toleransı** olarak adlandırılan bu gruptaki kişilerin gelecekte diyabet geliştirme riski göreceli olarak yüksektir. Bunlar günlük hayatlarında genellikle normal glikoz ve glikolize hemoglobin seviyelerine sahiptirler. Amerikan Diyabet Birliği, açlık kan şekerleri ve OGTT değerlerine göre şu kategorileri bildirmiştir (30).

AKŞ < 100 mg/dl: Normal açlık glikozu

AKŞ >100 mg/dl ve <126 mg/dl: Bozulmuş açlık glisemisi

AKŞ > 126 mg/dl: DM tanısı ( ancak tanı tablo 4'deki yöntemlerle teyit edilmelidir.)

75 g OGTT'de ;

2. saat plazma glikozu < 140 mg/dl: Normal glikoz toleransı

2. saat plazma glikozu > 140 mg/dl ve < 200 mg/dl: Bozulmuş glikoz toleransı

2. saat plazma glikozu > 200mg/dl : DM tanısı (ancak tanı tablo 3'deki yöntemlerle teyid edilmelidir.)

## GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS

Diabet, gebelikte oldukça sık görülen tıbbi bir komplikasyondur. Değişik etiopatolojik nedenlerle insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Gebelik öncesi teşhis edildiyse **pregestasyonel**, ilk kez gebelikte tespit edilmişse **gestasyonel** diabetes mellitus(GDM) denir (31).

Diabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in utero ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (32).

İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diabetik kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır (33)

## **Gebelikte Diabetin Sınıflandırması :**

Diabet, gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonudur. Gebelikten önce diabeti olanlar pregestasyonel veya belirgin ve gebelik sırasında tanı koyulanlar gestasyonel olmak üzere ikiye ayrılırlar. 2006 yılında 179.898'dan daha fazla Amerikalı kadının gebelikleri diabetin bazı formlarıyla komplike olmuştu, bu da tüm canlı doğumların %4,2'sine karşılık gelmekteydi(34). Birleşik Devletlerde beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında, Afroamerikan, Kızıldereli, Asya ve İspanyol kökenli kadınlarda gestasyonel diabet riski oldukça yüksektir.

## **Gebelikte White Sınıflaması**

Birçok eski terimin kullanılmaya devam edilmesi nedeniyle, son 20 yılda gebelik sırasında diabet sınıflamasını geliştirmeyi tamamlamak önemlidir. Örneğin, en yaygın kullanılan sınıflama White(1978) tarafından yapılmıştır.

**Tablo 5.** Gebelikte diabetin sınıflaması(ACOG 1986)

Plazma glukoz düzeyi				
Sınıf	Başlangıç	Açlık	Postprandial 2. Saat	Tedavi
A1	Gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	>105 mg/dl	>120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç(yıl)	Süre (yıl)	Damar hastalığı	Tedavi
B	20 yaşından sonra	<10	Yok	İnsülin
C	10-19	10-19	Yok	İnsülin
D	10 yaşından önce	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi bir yaş	Herhangi bir yaş	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi bir yaş	Herhangi bir yaş	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi bir yaş	Herhangi bir yaş	Kalp hastalığı	İnsülin
T	Herhangi bir yaş	Herhangi bir yaş	Organ transplantasyonu	İnsülin

Bu sınıflamada gestasyonel diabet tanısı alanlar glisemi derecelerine göre iki alt gruba ayrılır. AKŞ' si 105 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya 2.saat tokluk kan şekeri  $\geq 120$  mg/dl olanlar A2 sınıfını oluşturur. Gestasyonel diabet tanısı alanların sadece % 15 inde açlık kan şekeri düzeyleri yüksektir. Klas B ve sonrası pregestasyonel diabet tanısı alan hastaların sınıflandırmasıdır. Klas A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında da intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp artar (35,36).

Gerek pregestasyonel, gerekse gestasyonel diabetes mellitus gebelik sırasında birçok soruna yol acar. Normal popülasyonda da görülen bazı gebelik komplikasyonları özellikle White D, F, R, H, T gibi kronik komplikasyonlar çıkmış diyabetiklerde daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Sınıf A-1 GDM; morbidite ve komplikasyonların en az ve en hafif derecelerde beklendiği grubu oluşturur.

Maternal ve fetal morbiditeyi arttıran bu sorunlar metabolik, gestasyonel ve fetal olarak üç grupta toplanabilir.

## **FETAL ETKİLER**

### **Konjenital malformasyon:**

Diyabetik gebeliklerde konjenital malformasyon görülme oranı %6-10 arasındadır. Bu normal gebeliklere göre 3-5 kat fazladır. Konjenital malformasyonların oluşumu 8. gestasyonel haftadan öncedir (37). Bir çok klinik araştırma perikonsepsiyonel dönemdeki maternal glukoz kontrolüyle malformasyon oluşumu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Greene ve arkadaşları IDDM'lu hastalarda 1. trimester HbA1c seviyesi ile major malformasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmış; HbA1c < %9.3 ise, malformasyon oranı %3, >%14.4 ise malformasyon oranı %40 olarak bildirmişlerdir (38). Lucas ve arkadaşları fetal anomali ile yüksek glikozile hemoglobin düzeyi, diyabetik vaskülopati ve hastalığın 10 yıldan uzun süredir var olması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (39).

Hiperglisemi ile malformasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan teorilerden bazıları; Yolk salk hasarı, araşidonik asit veya myoinositol eksikliği, serbest oksijen radikalleri ve metabolitlerin genotoksisitesi bu teoriler arasındadır. Hipergliseminin embriyotoksik olan serbest oksijen radikallerini ortaya çıkardığı ve vitamin E gibi antioksidanların bu olayı önleyeceği ileri sürülmektedir. Hiperglisemi ve hiperketoneminin organogenez döneminde teratojenik olduğu invitro hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (40).

Aşağıdaki tabloda diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital anomaliler verilmiştir (tablo 6)(41)

## **Tablo 6. Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital anomaliler**

### **Kardiyovasküler sistem**

1. Büyük arterlerin transpozisyonu
2. Ventriküler septal defekt
3. Atrial septal defekt
4. Situs inversus

### **Santral sinir sistemi**

1. Anensefali
2. Meningomiyelose
3. Mikrosefali

### **İskelet sistemi**

1. Kaudal regresyon sendromu
2. Spina bifida

### **Genitoüriner sistem**

1. Potter sendromu
2. Polikistik böbrekler
3. Çift üreter

### **Gastrointestinal sistem**

1. Trakeosefajial atrezi
2. Barsak atrezisi
3. İmperfore anüs

**Tablo 7.** İlk trimester HbA1c değerleri ve konjenital anomali ilişkisi

<b>Maternal HbA1c</b>	<b>Major konjenital anomali oranı</b>
≤ % 7.9	% 3.2
% 8.9 – 9.9	% 8.1
> % 10	% 23.5

Bu anomalilerden kaudal regresyon ve situs inversus diyabetik gebelerde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. En sık görülen tek sistem anomalileri arasında kardiyak (%38), kas-iskelet sistemi (% 15) ve merkezi sinir sistemi anomalisi (%10) yer almaktadır. Prekonsepsiyonel kontrol altında olan gebelerde majör anomali oranı %1.2 iken, daha geç başvuran gebelerde bu %11-25'e çıkmaktadır (42). Diyabet fetal kromozomal anomali açısından risk artışına yol açmaz.

#### **Spontan abortus;**

Kontrolü iyi olmayan diyabetiklerde hiperglisemiye, maternal vasküler hastalığa ve immünolojik faktörlere bağlanmıştır. Hiperglisemi preimplantasyon döneminde blastokistte apopitoza ve sonuçta DNA fragmantasyonuna neden olduğu bulunmuştur (43).

#### **Preterm doğum:**

Normal gebe popülasyonuna göre iki kat fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (44). Ayrıca diyabetik gebelerin %7'sinde preterm doğum endike olmuştur. Bu oran diyabetik olmayan gebelerde % 2'dir (45).

**İn utero fetal ölüm:**

Açıklanamayan fetal kayıplar, genellikle gebeliğin 35. haftası veya sonrasında doğumdan önce kaybedilirler. Ölü doğan bebeklerde yapılan incelemelerde kronik intrauterin hipoksi bulgusu olan extrameduller hematopoeze sıkça rastlanmaktadır. Maternal hiperglisemiye fetal yanıt intrauterin asfiksi olabilir. Bir çalışmada gebeye betahidroksibutirat infüzyonu fetal hipoksiye ve laktik asidoza neden olmuştur (46). Sonuç olarak, fetusta hiperinsulinemi fetal metabolik hızı ve oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Postmortem yapılan incelemelerde fetus makrozomik ve plasentada koryonik villoz ödem görülmektedir (47).

**Polihidramnios:**

Fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

**Gelişme geriliği:**

Diyabetik vasküler hastalığı olan gebelerde uterus kan akımının azalması sonucu oksijen ve besin geçişinin azalması nedeniyledir.

**YENİDOĞAN ÜZERİNDEKİ ETKİLER**

Preterm doğuma bağlı neonatal morbidite ciddi bir problem olarak devam etmektedir.

**Respiratuar distres:**

Aşıkâr diyabetten daha çok gestasyonel yaş respiratuar distres gelişimine neden olmaktadır(48).

**Hipoglisemi:**

Kronik maternal hiperglisemi fetal beta hücrelerini indükler ve fetal hiperinsulinemiye neden olur. Bu da neonatal hipogliseminin nedenidir.

**Hipokalsemi:**

Serum kalsiyumunun %7 mg/dl'nin altında olmasıdır. Nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

**Hiperbilirübinemi:**

Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte hemoliz ile birlikte polisitemi olması, preterm doğum sayılabilir (48).

**Kardiyak hipertrofi:**

Diyabetik anne bebeklerinde zamanla konjestif kalp yetmezliğine ilerleyen hipertrofik kardiyomyopati olabilir ve 6. aya kadar genellikle geriler.

**Diyabetin kalıtımı:**

Aşıkâr diyabetli kadınların bebeklerinde insüline bağımlı diyabet gelişimi %1-3 olarak bildirilmiştir. Eğer babada diyabet varsa %6'dır. Eğer anne ve babada tip 1 diyabet varsa risk %20'dir (48).

**Makrozomi:**

Maternal kan glukozu 130mg/dl'yi aştığında makrozomi riski belirgin olarak artar. Makrozominin gestasyon sırasında ne zaman başladığı konusunda yapılan çalışmalarda aşırı fetal abdominal çevre ölçümünün 32. haftadan itibaren başladığı saptanmıştır. Keller ve arkadaşları ise bazı makrozomik fetusların 24. gebelik haftasından itibaren fark edilebileceğini bildirmiştir (48).

**MATERNAL ETKİLER**

Gebelik; diyabetik retinopati dışında, diyabetin uzun dönemdeki seyrini etkilemez.

**Ketoasidoz:**

İnsülin tedavisi alanlarda hipoglisemi özellikle ilk trimesterde görülebilen ve önemli bir komplikasyondur. Hipoglisemi ciddi ise nörolojik sekeller dahi görülebilir. Ketoasidoz ise fetal kayıp ile daha çok ilişkilidir (%20) ve maternal mortalite yaklaşık %1'dir. Gebelikte en kötü prognoz nadirde olsa ilk bulgusunu ketoasidoz olarak gösteren diyabetiklerdir (48).

**İnfeksiyonlar:**

Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidir. Sık görülen enfeksiyonlar; kandida vulvovajiniti, üriner enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Piyelonefrit görülme sıklığı %4 olduğundan bu hastalarda asemptomatik bakteriüri taraması yapmak gerekir (48).

**Preeklampsi:**

Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir ve normotansiflere göre perinatal mortalite yirmi kat artmıştır. Bu komplikasyon diyabetiklerde preterm doğumun ana nedenlerindedir. Preeklampsinin ortaya çıkması glukoz kontrolü ile ilişkili gibi görünmemektedir (48).

### **Diyabetik nefropati:**

Son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenlerindedir. HbA1c değeri %10'u aşarsa diyabetik nefropati riski artar. 20. gestasyon haftasından önce plazma kreatin değeri 1,5 mg/dl ve üzeri, 24 saatlik idrarda protein 3gr ve üzeri ise preeklampsi gelişimi için uyarıcıdır.

### **Diyabetik retinopati:**

Tip 1 ve tip 2 diyabetin süresi ile ilişkili olarak artan diğer komplikasyon da retinopatidir. İlk lezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksudalar oluşur ve proliferatif retinopatiye gidiş başlar. Daha sonra iskemiye bağlı neovaskularizasyon ve hemorajiler izlenir. Kötü kontrollü diyabetiklerde kan glukozunun hızla normale düşmesi proliferatif retinopatiyi artırır(48).

### **Diyabetik nöropati:**

Diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilir. Diyabetik gastropati de bir diğer gebelikte görülen formdur. Bulantı kusma glisemik kontrolün güçleşmesine neden olur. Makrozomiye bağlı sezeryan doğumun artması operatif komplikasyonları ve maternal morbitideyi artırır (44).

## Gestasyonel diabetes mellitus tanısı

### Tarama

Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24–28. Haftaları arasında yapılmaktadır. Çünkü bu haftalar arasında gebeliğin diyabetojenik etkileri ortaya çıkmıştır ve anne ya da bebekte görülebilecek etkileri tedavi edebilmek için yeterli süre mevcuttur(49). Tüm dünyada GDM taraması için pek çok test kullanılmaktadır. Bunlar arasında en uzun zamandır kullanılanlardan birisi risk faktörlerine göre taramadır. Bu amaçla gebeliğin başlangıcında risk faktörleri belirlenir ve ilerleyen dönemlerde gerekli olan hastalara tanı testleri yapılır. Tüm dünyada en sık kabul edilen risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Yaş >25
2. Vücut Kitle indeksi >25 ya da >27
3. Gestasyonel diyabetin sık görüldüğü etnik köken
4. Birinci derece yakınlarında GDM ya da Tip 2 diyabet
5. Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
6. Polikistik over sendromu
7. Hipertansiyon varlığı

Daha az kabul görmüş risk faktörleri arasında ise annenin kendi doğum ağırlığının 2500 gramdan daha düşük olması, önceki makrozomik bebek öyküsü ve gebelikte polihidramnios varlığı sayılabilir(51). Sadece risk faktörleri olan hastalara tanı testlerini uygulamanın, GDM'si olan bazı hastaların atlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Çünkü GDM'si olan hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır(52). Bu nedenle pratikte çok sık kullanılmamaktadır. Çok sık kullanılan

bir diğler tarama testi 50 gram glukoz yükleme testidir(53). Bu test için gebeye günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz solüsyonu içirildikten 1 ve 2 saat sonra kan Şekeri llr. Amerikan Diyabet Cemiyeti 1.saat kan Şekeri için eşik değerini 130 mg/dl ya da 140 mg/dl olarak kabul edilebileceğini belirtmektedir. EŞik değeri 130 mg/dl olarak kabul edildiğinde GDM vakalarının %90'ı, 140 olarak kabul edildiğinde ise %80'i yakalanabilmektedir(54). Ancak bu testle de pek çok yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği ve sensitivitesinin en yüksek %86 olarak bulunduğu unutulmamalıdır. Diğer tarama testleri arasında Açlık Kan Glukozu(AKG) ve Spot Kan Glukozu (SKG) yer alır. Bu testleri uygulamak kolaydır; fakat ne yazık ki sensitivite ve spesifisitetleri ile ilgili olarak yeterli veri mevcut değildir. Genel olarak kabul görmüş eşik değerleri AKG için 126 mg/dl, SKG için ise 200mg/dl'dir(55). Ancak bu değerler GDM taramasından çok tanı için kabul edilen değerlerdir. AKG ile ilgili olarak akılda tutulması gereken bir diğer önemli nokta da Tip 1 ya da Tip 2 diyabeti olan hastalarda bile makrozomiye öngörmede yetersiz olduğudur(56). Diğer sık kullanılmayan tarama testleri arasında Hemogloblin A1c düzeyleri, kahvaltı ya da öğle yemeği testleri, glukozüri, kan fruktozamin düzeyleri ve fetal bel çevresi sayılabilir. Bunların arasından Hemogloblin A1c ve kan fruktozamin düzeyleri sensitiviteleri düşük olduğu için önerilmemektedir(57,58). Kahvaltı ve öğle yemeği testlerinde ise yapay bir glukoz solüsyonu yerine standart test yemeklerinin kullanılması bir avantaj sağlar, ancak bu testlerle ilgili yapılmıŐ çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Glukozrisi olan hastaların %73'ünde GDM tespit edilmemiŐ olması glukozrinin tarama testi olarak kullanımını sınırlar(59). Fetal bel çevresinin tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda GDM'si olan hastaların %43'ünün atlandığı ve daha da önemlisi makrozomi geliŐtikten sonra tanı konduğunda geç kalınmıŐ olacağı göz önüne alındığında bu testin tarama testi olarak kullanımı önerilmemektedir(60).

## Tanı

Gestasyonel diyabet tanısında altın standart 100 gram 3 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'dir. Testin yapılmasından önceki 3 gün boyunca hastanın günde en az 150 gram karbonhidrat alması ve test öncesi 8–14 saat aç kalması gerekmektedir. Teste başlamadan önce hastanın 30 dakika dinlenmesi gerekmektedir. Yüz gram glukoz solüsyonunu 5 dakika içinde içmesi gerekmektedir. Üç saat boyunca saatlik kan şekeri bakılır. Test bittikten hemen sonra rebound hipoglisemiye önlemek için hastanın bir şeyler yemesi önerilir. Bu test için O'Sullivan ve Mahan tarafından önerilen eşik değerleri venöz kan için hesaplanmıştır(61). Ancak günümüzde kan testleri genellikle plazmada çalışıldığı için bu kriterlerin plazmaya çevrilmesi gerekmiştir. Bu çevirmede; "Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri" ve "Ulusal Diyabet Bilgi Grubu" (National Diabetes Data Group) (NDDG) kriterleri olmak üzere iki farklı kriter ortaya çıkmıştır (62,63)(Tablo 8). Gestasyonel diyabet tanısı için bu kriterlerden en az iki anormal değere ihtiyaç vardır. Sadece bir anormal değer varlığında bile makrozomi için riskin arttığı gösterilmiştir. Eğer bir değer anormalse 4 hafta sonra 100 gr OGTT ile test tekrarı önerilmektedir.

**Tablo 8.** GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı Kriterleri

	Açlık	1.saat	2.saat	3.saat
C&C	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl
NDDG	105 mg/dl	190 mg/dl	165 mg/dl	145 mg/dl

100 gram OGTT' nin tekrarlanabilirliği düşüktür ve katı test kuralları hastaları zorlamaktadır. Günümüzde dünya çapında en sık kullanılan OGTT ise 75 gram ile yapılan OGTT' dir. Dünya Sağlık Örgütü de bu testi önermektedir ve bu test Amerika dışında özellikle Avrupa ve Japonya'da da sıkça kullanılmaktadır. Amerika'da ise kabul görmüş olan

test 100 gram OGTT' dir. Ne yazık ki, 100 gramda olduğu gibi 75 gram OGTT için de farklı eşik değerleri tanımlanmıştır(54,64) (Tablo 9).

**Tablo. 9** GDM tanısında 75 gr OGTT için tanı kriterleri

	Açlık	1.saat	2.saat
DSÖ	126 mg/dl		140 mg/dl
ADA	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl
CDA	95 mg/dl	190 mg/dl	160 mg/dl

Gestasyonel diyabet tanısında kullanılan bir diğer test ise günlük glukoz eğrileridir. Bu amaçla günün belirli saatlerinde özellikle yemeklerden sonra kan glukoz düzeyleri ölçülür. Bu amaçla en sık kullanılan eşik değerleri AKG için 100 mg/dl ve SKG için 126 mg/dl'dir. Bu eğriler genellikle tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmakla birlikte tanı amaçlı da kullanılabilir. Günümüzde herhangi bir tanı testinde çıkan anormal sonuçlar Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve gerçek GDM olmak üzere 2 grup altında değerlendirilmektedir. Bu sınıflamanın nedeni kan glukozunda hafif-orta derecede değişiklikler olan pek çok annenin gebeliklerinde herhangi bir istenmeyen etki ile karşılaşma ihtimallerinin çok düşük olmasıdır(65). Bu amaçla kullanılan 75 gram yükleme testinde eşik değerleri BGT için 2. saatte 140-200 mg/dl arası iken GDM için 200'ün üzeri olarak düzenlenmiştir.

## **TEDAVİ**

### **Diyet**

Gestasyonel diyabetin tedavisinde birinci aşama hastanın diyetinin düzenlenmesidir. Bu amaçla günlük karbonhidrat alımı tüm kalori alımının %35-40'ı olacak şekilde düzenlenir. Günlük kalori alımı, vücut kitle indeksi (VKİ) 22-25 arasında olan hastalar için 30

kkal/kg, VKİ 26-29 arasında olanlar için 24 kkal/kg ve VKİ 30'un üzerinde olanlar için ise 12-15 kkal/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kalori alımının çok kısıtlanması ise annede ketoz ve bebekte psikomotor geriliğe neden olabileceği için önerilmemektedir(66). Alınan kalorinin %33-40'ı kompleks karbonhidratlardan, %35-40'ı yağlardan ve %20'si proteinlerden olacak şekilde ayarlanmalıdır. Diyetle hastaların %75-80'inde kan şekerleri düzene girer(67)

**Tablo 8.** Diyabetik gebeler için önerilen günlük kalori alımı

<b>Vücut kitle indeksi(VKİ)</b>	<b>Günlük kalori alımı ( kkal/ kg)</b>
<22	36-40
22-25	30
26-29	24
>30	12-18

### **Egzersiz**

Ayrıca hastaya egzersiz yapması da önerilmelidir. Egzersiz dokularda insülin duyarlılığını arttırarak kan şekerinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Genellikle, haftada 3 kez, 15-30 dakika egzersiz yapılması önerilmektedir.

### **İnsülin Tedavisi**

Diyet ve egzersizin kan şekerinin düzenlenmesinde yetersiz kaldığı hastalarda ise insülin tedavisine geçilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti insülin başlama eşik değerlerini açlık kan glukozu için 105 mg/dl, yemek sonrası 1. saat kan glukozu için 155 mg/dl ve 2. saat için

130 mg/dl olarak belirlemiştir(54). Hedeflenen kan şekeri değerleri ise, açlıkta 95 mg/dl, yemek sonrası 1. saatte 140 mg/dl ve 2. saatte 120'dir(67).

**Tablo 9.** Yeterli glisemik kontrol için hedef glukoz seviyeleri

Açlık	60-90 mg/dl
Yemek öncesi	<100 mg/dl
Postprandial 1.saat	<140 mg/dl
Postprandial 2.saat	<120 mg/dl
Yatmadan önce	<120 mg/dl
02.00-06.00 A.M.	60-90 mg/dl

Ancak bu değerlerin AKG için 90 mg/dl ve yemek sonrası 1.saat kan glukozu için ise 120 mg/dl olarak kabul edilmesi gerektiğini öneren daha konservatif yaklaşımlar da vardır(68). Langer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, insülin tedavisi alan hastalarda kan şekerinin 87–104 mg/dl arasında tutulmasını önermektedirler(69). Gebelerde tedavide kristalize insülin ve NPH insülin kullanılmaktadır. İnsülin lispro ve insülin aspartın gebelikte kullanımı FDA tarafından B kategorisine yükseltilmiştir. Uzun etkili analogların (glargine ve detemir) gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve halen önerilmemektedir. İnsülin başlama dozu gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. Genellikle 18.haftaya kadar 0.7 U/kg, 18-26 haftalar arası 0.8 U/kg, 26-36.haftalarda 0.9 U/kg ve 36-40. haftalar arasında 1 U/kg ile çarpılarak hesaplanır. (Tablo 10)

**Tablo 10.** Gebelerde insülin başlama dozları

Gebelik haftası	İnsülin dozu
<18 hft	0.7 ü/kg
18-26 hft	0.8 ü/kg
26-36 hft	0.9 ü/kg
36-40 hft	1 ü/kg

Hesaplanan doz genellikle şu protokollerle uygulanır:

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

**3'lü protokol:** Total doz ve uygulaması 2'li protokolde olduğu gibidir. Sadece akşamki NPH dozu, gece yatarken verilir.

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

### Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetiklerin, pek çoğu plasentadan geçtiği için, gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Ancak gliburidin plasentadan geçmediği gösterilmiştir ve gebelerde kullanımı ile ilgili olarak çalışmalar devam etmektedir(70). Son dönemde gestasyonel diyabetin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, maternal glisemik kontrol, bebek doğum ağırlığı ve sezaryen oranları açısından insülin ve gliburid tedavileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Oral antidiyabetiklerle (gliburid ve metformin) ve insülinle tedavi edilen gruplar arasında da konjenital malformasyon açısından fark saptanmamıştır(71). Benzer şekilde akarbozun da GDM tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur(72).

Ancak oral antidiyabetiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Gestasyonel diyabetin kesin tedavisi doğumdur. Bazı çalışmalarda 38–39. haftalarda doğumun indüklenmesi ile omuz distosisinin %10'dan %1,4'e kadar geriletilebildiği gösterilirken, term bebekte doğum indüksiyonunun komplikasyonları azaltmada faydalı olabileceği bildirilmiştir(73,74). Bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Gebelik tamamlandıktan sonra ise 6. haftada annede 75 gram OGTT ile Tip 2 diyabet araştırılmalıdır. Sonuç olarak, gestasyonel diyabet uzun yıllar önce tanımlanmış olmasına rağmen, çeşitli oral antidiyabetikler ve insülinlerin tedavide kullanımları ile ilgili yeni çalışmalar devam etmektedir. Erken tanı ve yakın takiplerle günümüzde komplikasyon oranları son derece azalmıştır. Bu hastaların postpartum dönemde Tip 2 diyabet gelişimi yönünden bilgilendirilmeleri ve takip edilmeleri gerekmektedir.

### **GDM ve Pregestasyonel Diabetes Mellitusda Antenatal Takip**

GDM tip A1 de gebe çok sıkı fetal antenatal testler yapılmaksızın izlenebilir. Glisemik kontrolün sağlanması için hasta 2 haftada bir görülür. GDM A1' de hastanın önemli bir hastalığı veya ölü doğum öyküsü, hipertansiyon, fetal gelişme geriliği gibi obstetrik risk faktörleri yoksa normal gebelik sürecindeki tetkiklerden farklı bir araştırma yapmaya gerek yoktur. GDM tip A2 grubu ise pregestasyonel diabetikler gibi takip edilirler. GDM li hastalarda eğer obstetrik bir endikasyon yoksa 40. gebelik haftasından önce doğumun başlatılması için endikasyon yoktur (75). Pregestasyonel diabetli gebeler mümkünse prekonsepsiyonel dönemde değerlendirilmelidirler. Eğer hasta gebe kaldıktan sonra başvurdu ise ilk vizite detaylı sistemik muayene yapılmalı ve diabete bağlı organ hasarlarının varlığı araştırılmalıdır. Oftalmolojik muayene ile retinopati, 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi ile böbreklerin durumu araştırılmalıdır. Beş yıldan fazla diyabeti olanlarda

ve 30 yaşın üstündekilerde EKG ile kardiyolojik durum değerlendirilmelidir(33,76). Yine ilk vizite gebenin HbA1c düzeyine bakılmalıdır. HbA1c önceki 6-8 hafta içindeki ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı için kronik glisemik kontrolün en iyi belirleyicisidir. Özellikle HbA1c düzeyi erken gebelikte %10 ve üzerinde ise fetal malformasyon riski %23' e yükselmektedir. Gebe kadın bu konuda bilgilendirilmelidir. HbA1c düzeyleri 4-6 haftada bir tekrar edilmeli ve hastada sıkı glisemi kontrolü sağlanmalıdır (76,77). Tüm gebelere ilk trimesterde USG yapılarak CRL' ye göre gebelik haftası hesaplanmalıdır. Böylelikle ilerleyen haftalarda ortaya çıkabilecek makrosomi ya da gelişme geriliği tanıları daha kesin konulabilmektedir. İkinci trimesterde 16-18. haftalarda maternal alfa-fetoprotein düzeyi bakılmalıdır. 18-22. haftalarda ikinci düzey USG ve fetal ekokardiyografi ile konjenital anomali araştırması yapılmalıdır. Burada dikkat edilecek nokta maternal alfa-fetoprotein düzeyleri diyabetik gebelerde düşük olabilir. Buna bağlı olarak yorum değişmektedir (78). Maternal diyabet tek başına down sendromu gibi kromozom anomalilerinin riskini artırmaz. Bu nedenle amniyosentez gibi invaziv girişim endikasyonları genel popülasyonla aynıdır (76). Üçüncü trimesterde glikoz kontrolünü izlemek ve preeklampsiyi değerlendirmek üzere haftalık muayene önerilir. Amniyotik sıvı hacminin yanı sıra, hem aşırı hem de yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için 3-4 hafta aralıklarla seri ultrasonografi uygulanır. Bu gebelerde fetal ölüm riski arttığı için 26-32. Haftalarda fetal durumun takibi için haftalık kontroller yapılır. Eğer hastanın glisemi kontrolü kötü, nefropati veya hipertansiyon gibi komplikasyonlar varsa haftada iki kez NST, haftalık CST veya haftalık biyofizik profil takibi önerilir (33,79). Hospitalizasyon diyabeti kontrol altında olmayan ve hipertansiyonu olan kadınlara önerilir. Artan hastane masraflarından dolayı, aşikar diyabeti olan kadınlar için rutin antepartum hastane yatışları artık genellikle uygulanmamaktadır. Ancak hasta popülasyonunun çoğunu yoksul hastaların oluşturduğu Parkland Hastanesi deneyimi, ayaktan takip edilenlerde perinatal mortalite hızının iki katına çıktığını göstermiştir. Mortalitedeki bu

artış yaklaşık 36. haftada gelişen açıklanamayan fetal ölümlere bağlıydı. Sonuç olarak, insüline bağımlı diyabeti olan pek çok kadın 34.haftadan doğuma kadar hospitalizasyonu artık kabul etmektedir (33).

### **Doğum zamanlaması ve yönetimi:**

Herhangi bir maternal ya da fetal endikasyon olmadığı sürece eğer glisemi kontrolü iyiye diabetik gebeleri 40. haftadan önce doğurtma endikasyonu yoktur. Diyabetle komplike gebeliklerde doğumu başlatmak için gerekli koşullar şunlardır(79,80) :

#### **a) Fetal endikasyonlar:**

1. Non-reaktif NST, pozitif CST
2. USG de fetal gelişme geriliğinin saptanması
3. Amnios sıvısının azalması ile birlikte, fetal büyüme hızının yavaşlaması
4. 40-41 haftalık gebelik.
5. Makrozomi ile beraber matur fetus

#### **b) Maternal endikasyonlar**

1. Ağır preeklampsi
2. Hafif preeklampsi ile beraber matur fetus
3. Renal fonksiyonların bozulması ( kreatinin klirensi < 40mL/dk)

#### **c) Obstetrik endikasyonlar**

1. Tokolizin başarısız olduğu preterm eylem.
2. Matur fetusla beraber indüksiyona uygun serviks.

Yapılan çalışmalar diabetik gebelerin miada kadar takip edilebileceğini gösterse de obstetrisyenlerin çoğunun elektif olarak gebeliği sonlandırdığı görülmektedir. Gebelik yaşının doğruluğundan emin olmak kaydıyla akciğer matürasyonunun tamamlandığı kabul edilen 38.5 haftadan itibaren doğumun başlatılabileceği belirtilmektedir (79). Diabetik gebeliklerde

makrozomi ve buna bağılı artmış omuz takılması riski nedeniyle tahmini fetal ağırlık 4500 g ve üstüdeyse sezaryenle doğum önerilmektedir. Bu gebelerdeki en sık sezaryen endikasyonlarını başarısız indüksiyon, ilerlemeyen travay, fetal distres oluşturmaktadır (81). Diabetik anne bebeklerindeki önemli bir komplikasyon olan yenidoğan hipoglisemisi travay esnasındaki glisemi düzeyiyle korelasyon gösterir. Peripartum dönemde maternal glikoz seviyelerinin normal değer aralığında olması şarttır. Amac glikoz konsantrasyonunu 80 – 110 mg/dl gibi dar bir aralıkta tutmaktır(81). Bunun için gebeye 0.5-1 U/saat insülinle tampone %5 DRL 100 ml/saat infüzyonu başlanır. Saatlik kapiller glikoz düzeyi ölçülerek doz ayarlaması yapılır (33,81). ( Tablo 11 )

**Tablo 11.** İntrapartum maternal glisemik kontrol

Kan glikozu (mg/dl)	İnsülin dozu ( U/saat)	Sıvılar( 100 ml/saat)
<80	0	%5 DRL
80-100	0.5	%5 DRL
100-140	1	%5 DRL
141-180	1.5	İzotonik
181-220	2	İzotonik
>220	2.5	İzotonik
<p>İnsülin infüzyon yöntemi</p> <p>a. %5 Dekstroz ile 100 ml/ saat hızında glikoz infüzyonuna başlanır.</p> <p>b. 0.5 U/saat dozunda regüler insülin infüzyonu başlanır.</p> <p>c. Gerekirse oksitosin başlanır.</p> <p>d. Saatlik olarak maternal kapiller glikoz seviyesi ölçülür ve ihtiyaca göre doz ayarlanır.</p>		

Eğer sezaryen planlanıyorsa gece insülin dozu yapılır, sabah dozu ise yapılmaz. Doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin olarak azalır. İnsülin ihtiyacı genellikle yarı yarıya azalır ve postpartum kiloya göre 0.6 U/kg/gün' den hesaplanır (33,76).



### 3. MATERYAL VE METOD

Etik kurul onayı 29.06.2011 tarihinde alınan çalışmamız Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'ne 01.01.2009-01.12.2011 tarihleri arasında başvuran, hastanemizde düzenli poliklinik takibi olan ve doğumu gerçekleştirilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı.

Hastalar çalışma ve kontrol grupları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubu 306 olgudan, kontrol grubu 101 olgudan oluşturuldu. Çalışma grubundaki hastalar 24-28. gebelik haftaları arasında polikliniklerimizde yapılan 50 gr oral glukoz tarama testi(GTT) sonucu 130 mg/dl(7.2 mm/ml)-140 mg/dl(7.8 mm/ml) çıkan 540 hastadan, hastanemizde doğumu gerçekleştirilen 306 hastanın dosya kayıtları arşivden çıkarılarak incelendi. Kontrol grubundaki hastalar 24-28. gebelik haftasında yapılan 50 gr GTT sonucu 130 mg/dl ve altında saptanan ve hastanemizde doğumu gerçekleştirilen 101 hasta dışlanma kriterleri gözönüne alınıp rastgele örneklem yapılarak oluşturuldu.

50 gr GTT hastanemiz poliklinik hemşiresi tarafından yapılmaktadır. Hastalara testin gerçekleştirildiği günün öncesinde 3 günlük serbest karbonhidrat diyeti verilmektedir. Ertesi sabah 10-12 saatlik açlığı takiben kan örnekleme yapılmaktadır. Daha sonra 50 gr glukoz 200 ml suda eritilerek beş dakika içinde içirildikten bir saat sonrasında venöz kan örnekleme yapılarak gerçekleştirilmektedir. Çalışmamızda bu saptanan 1. saat glukoz değerleri gözönüne alınarak gruplar belirlenmiştir.

Hastaların dosya kayıtları arşivden çıkarılarak retrospektif olarak incelendi. Bilgiler maternal ve neonatal kaynaklardan elde edildi. Önceki doğumu sezeryan olanlar, çoğul gebelikler, fetal anomalisi olanlar, nonsefalik prezentasyonlar çalışmaya alınmadı.

Maternal yaş, gravida, parite, önceki doğum şekli, vücut kitle indeksi, önceki doğumlarda iri bebek öyküsü, gestasyonel diabetes mellitus öyküsü, prematürite öyküsü,

ailede birinci derece akrabada diyabet öyküsü, doğum haftası, doğum şekli, hastanede yatış süresi, preeklampsi, polihidramnios, plasenta dekolmanı gelişip gelişmediği, doğum öncesi ve sonrası maternal hemoglobin değerleri kayıt altına alındı.

Vücut kitle indeksi hesaplaması hastaların kiloları ve boyları, gebeliğin terminal evresinde ve hemen doğum öncesinde sorgulanmış olan, dosyalarında kayıtlı anamnez verileri gözönüne alınarak yapıldı. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı(kg/m<sup>2</sup>)(4).

Gebelik haftası, hastaların son adet tarihi ve birinci trimester ultrasonlarına göre hesaplandı ve dosyalarında kayıtlı bulunan gebelik haftaları göz önüne alınarak çalışmada değerlendirildi.

Hastanemizin veri tabanından geçmişe yönelik olarak 30-34. gebelik haftalarında yapılan ultrason kayıtlarındaki amniyotik sıvı indeksi(AFI) değerleri 25 cm ve üstü saptananlar polihidramnios olarak değerlendirildi(26).

20. gebelik haftasından sonra en az altı saat arayla ve cıvalı tansiyon aleti ile ölçülen iki kan basıncı değeri 140/90 mmHg ve üzeri olması ve eş zamanlı olarak, 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla veya 7 gün içerisinde en az 6 saat aralıklarla bakılan iki spot idrar tetkikinde 1+(30 mg/dl) proteinürisi olanlar preeklampsi olarak değerlendirildi(26).

Vajinal doğumlar için postpartum birinci gün , sezeryanla doğumlar için postop ikinci gün hemoglobin değerleri esas alındı.

Neonatal verilerde: bebek doğum ağırlığı, 1. ve 5. Dakika apgar skorları, SGA veya LGA olup olmadığı, doğum travması, omuz distosisi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi gelişip gelişmediği, bebek yatış süresi ve yeni doğan yoğun bakım ünitesinde tedavi görüp görmediği kayıt edildi.

Bebek doğum ağırlığı 10-90. Persantil arasında olanlar AGA(apropriate gestational age), 90 persantil ve 4000 gr üzerinde olanlar LGA(large for gestational age), 10 persantil ve 2500 gr altında olanlar SGA(small for gestational age) olarak kayıt altına alındı(82).

Hipoglisemi için kan kapiller glukoz değerinin 42 mg/dl ve altında olması esas alındı(82).

Hiperbilirubinemi kriterinde; total bilirubinün günde 5 mg/dl'den fazla artması, total bilirubinün term bebekte >12 mg/dl, preterm bebekte >15 mg/dl olması kriterleri kabul edildi. Hiperbilirubinemi için indirekt hiperbilirubinemi ve bebeğin doğumundan sonraki yatış süresince olan kayıtlar değerlendirildi(82).

Polisitemi kriteri, venöz hematokritin >%65'in üstünde olması olarak kabul edildi(83).

Toplanan veriler Microsofst Exel programı ile kayıt altına alındı. Veriler SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 16.0 for Windows istatistiksel analiz programı kullanılarak Mann Whitney U ve Chi-Square testleri ile yapıldı. Sonuçlarda  $p<0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmamız 01.01.2009-01.12.2011 tarihleri arasında Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğimizde takipleri yapılan ve doğumları gerçekleştirilen, yaşları 16 ile 45 arasında değişen 306'sı çalışma(50 gr GTT sonucu 130-14- mg/dl), 101'i kontrol grubu(50 gr GTT sonucu <130 mg/dl) olmak üzere toplam 407 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelenerek gerçekleştirildi. Olguların ortalama yaşları çalışma grubunda  $29.59\pm 5.9$ , kontrol grubunda  $26.86\pm 5.1$  olarak hesaplandı(tablo 11)

**Tablo 11.** Hastaların yaş, gravida ve parite bulguları

	Çalışma grubu (n=306)	Kontrol grubu (n=101)	p değeri
Yaş	$29.59\pm 5.9$	$26.86\pm 5.1$	<0.001
Gravida	$2.24\pm 1.4$	$1.95\pm 1.1$	0.151
Parite	$0.89\pm 1.035$	$0.75\pm 0.9$	0.341

Yaş ortalamaları arasında çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu fark diyabet gibi kronik hastalıkların yaşla birlikte oranının artması ile açıklanabilir. Gravida ve pariteler açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gebelerin vücut kitle indeksine bakıldığı zaman gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(tablo 12).

**Tablo 12.** Vücut kitle indeksi(VKİ) bulguları

	çalışma grubu (n=306)	kontrol grubu (n=101)	p değeri
VKİ	29.02±3.9	26.97±3.65	<0.001

Gebelerin doğum haftalarına bakıldığında her iki grubun ortalamasının yaklaşık 38 hafta olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi(tablo 13).

**Tablo 13.** Hastaların doğum haftaları

	Çalışma grubu (n=306)	Kontrol grubu (n=101)	p değeri
Doğum haftaları	38.6±2.1	38.49±2.1	0.386

Hastaların sorgulanan birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü, daha önceki gebelikte iri bebek doğurma öyküsü, gestasyonel diabetes mellitus öyküsü, prematürite öyküsü arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı(tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların özgeçmişleri ve soygeçmişleri

	Çalışma grubu % (n=306)	Kontrol grubu % (n=101)	p değeri
Soygeçmişinde diabet öyküsü	21(n=66)	16(n=17)	0.378
Gestasyonel diabet öyküsü	7.2(n=22)	4(n=4)	0.360
İri bebek doğurma öyküsü	6.9(n=21)	4(n=4)	0.415
Prematurite Öyküsü	6.9(n=21)	5(n=5)	0.655

Gebelik sırasında preeklampsi gelişimi açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(tablo 15).Gebelik sırasında 30-34. Haftalar arasında yapılan ultrason tetkiklerinde polihidramnios gelişme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı(tablo 15).

Gruplar arasında doğum sırasında plasenta dekolmanı saptanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(tablo15).

**Tablo 15.** Hastalarda preeklampsi, polihidroamnioz ve plasenta dekolmanı gelişmesi

	Çalışma grubu % (n=306)	Kontrol grubu % (n=101)	p değeri
Preeklampsi	12(n=37)	6.9(n=7)	0.206
Polihidramnioz	9.2(n=28)	5(n=5)	0.258
Plasenta dekolmanı	2.6(n=8)	2(n=2)	1.000

Olguların doğum şekline bakıldığında çalışma grubunda sezeryan oranının kontrol grubuna oranla fazla olduğu ve istatistiksel analizinde anlamlı fark olduğu gözlemlendi (tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaların doğum şekli

		Çalışma grubu %	Kontrol grup %	p değeri
Doğum şekli	Vajinal doğum	%60.7	%76.2	0.01
	Sezeryan ile doğum	%39.3	%23.8	

Olguların doğum sonrası hastane yatış süreleri ve antepartum-postpartum, preop-postop hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (tablo 17). Bu fark çalışma grubundaki hastalarda sezeryan oranının daha yüksek olması ve sezeryan sırasında vajinal doğuma oranla daha fazla kanama olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda sezeryan ile doğumu gerçekleştirilen hastaların vajinal doğum yapan hastalara oranla postpartum takip süreleri daha uzundur.

**Tablo 17.** Hastaların hastane yatış süreleri ve hemoglobin değerleri

	Çalışma grubu %(n=306)	Kontrol grubu %(n=101)	P değeri
Yatış süresi(gün)	3.02±1.9	2.56±2.4	0.001
Hemoglobin farkı(gr/dl)	1.5±1.05	1.1±0.8	0.001

Bebeklerin doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı fakat LGA oranına bakıldığında çalışma grubunda bu oran %10.1(n=31), kontrol grubunda ise %5.9(n=6) saptandı.(tablo 18).

**Tablo 18.** Bebek doğum ağırlığı persantilleri

		Çalışma grubu %	Kontrol grubu %	p değeri
Doğum ağırlıkları	AGA(% 10-90 persantil)	81(n=248)	86.1(n=87)	0.411
	SGA(<% 10 persantil)	8.8(n=27)	7.9(n=8)	
	LGA(>% 90 persantil)	10.1(n=31)	5.9(n=6)	

Doğum ağırlıkları ve bebeklerin 1.-5. Dakika apgar skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı(tablo 19).

**Tablo 19.** Doğum ağırlığı ve 1.-5. Dakika apgar skorları

	Çalışma grubu % (n=306)	Kontrol grubu % (n=101)	p değeri
Doğum ağırlığı	3320±603	3254±495	0.161
1.Dakika apgar	7.7±1.4	7.9±0.9	0.752
5.Dakika apgar	8.9±0.6	8.9±0.6	0.139

Dosya kayıtlarında çalışma grubunda 3 vakada kontrol grubunda 1 vakada doğum travması(omuz distozisi) olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Yenidoğanlarda prematürite oranı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gereksinimi, yatış süresi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve hipoglisemi gelişme oranına bakıldığında gruplar arasında hipoglisemi ve hastane yatış süreleri arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 20).

**Tablo 20.** Yenidoğan verileri

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yatış süresi(gün)	2.1±3.7	1.3±0.8	<0.001
Prematürite (%)	8.9 (n=27)	5.9 (n=6)	0.473
YDYBÜ'ne yatış	8.5 (n=26)	8.9 n (n=9)	1.000
Hiperbilirubinemi	16 (n=49)	11.9 (n=12)	0.396
Hipoglisemi	4.9 (n=15)	0 (n=0)	0.05
Polisitemi	3.6 (n=11)	2 (n=2)	0.636

Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu fetuslar tipik olarak gestasyon yaşına göre büyüktür ve genellikle 35 hafta veya sonrasında inutero ex olurlar. İnsidansı %1 civarındadır(48). Bizim çalışma grubumuzda da 4 olguda intrauterin mort de fetüs saptandı. Kontrol grubunda mort de fetüs saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 50 gr glukoz tarama testi sonuçları 130-140 mg/dl olan hastaların perinatal sonuçları incelendi. 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130-140 mg/dl arasında olan hastalar 50 gr GTT sonucu <130 mg/dl olan kontrol grubu ile kıyaslandığında maternal morbiditenin arttığı gözlemlendi. Neonatal morbidite açısından gruplar arasında hipoglisemi ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark bulundu; fakat diğer neonatal morbidite bulguları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Amerikan Diyabet Cemiyeti 50 gr glukoz tarama testi için 1.saat kan glukoz eşik değerini 130 mg/dL ya da 140 mg/dL olarak kabul edilebileceğini belirtmektedir. Eşik değer 130 mg/dL olarak kabul edildiğinde GDM vakalarının %90'ı, 140 olarak kabul edildiğinde ise %80'i saptanabilmektedir(54)(Aynı zamanda eşik değer 130 mg/dl alınması halinde yanlış pozitif sonuç elde etme olasılığı artacağı gibi en yüksek sensitivite %86 olarak tespit edilebilmektedir).

Çalışmamızda 50 gr glukoz tarama testi sonuçları 130-140 mg/dl olan hastalarda maternal morbiditenin arttığı göz önüne alınırsa, taramada 140mg/dl eşik değerinin yeterli olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, bu veriler daha önceden yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir(84,85). Diyabet gibi kronik hastalıklar yaş ilerledikçe ve vücut kitle indeksi arttıkça daha sık görüldüğünden, bizim çalışmamızda da yaş ve vücut kitle indeksinin çalışma grubunda kontrol grubuna oranla yüksek çıkması kaçınılmaz bir sonuçtur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde özellikle 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130-140 mg/dl olan hastalarda perinatal sonuçları araştıran geniş çaplı sadece bir çalışma olduğu görüldü( 84), fakat tarama testi eşik değerini 130 mg /dl olarak alan birçok çalışma mevcuttur( 85, 86, 87, 88).

Diyabetik gebeliklerdeki en önemli komplikasyonlardan biri fetal makrozomidir. Diyabetli olmayanlarda %8-14 oranında görülürken diyabetlilerde %25-40 oranında görülür (77,79). Makrozomiyle ilgili olarak perinatal sonuçlardaki odak nokta omuz takılması ve bununla ilişkili olarak zor doğumların öngörülmesi ve önlenmesidir. Omuz takılması normoglisemik gebelerde %0.3 - %0.5 arasında görülürken diyabetiklerde 2-4 kat daha sık görülür (77). Olası omuz takılması ihtimaline karşı yapılan sezaryen oranları diyabetik gebelerde oldukça sıktır. Bu gebeliklerde sezaryen oranları değişik merkezlerde %50-80 arasında bildirilmektedir (33). Çalışmamızda 50 gr glukoz testi sonucu 130-140 mg/dl olan hastalarla fetal makrozomi oranları kontrol grubuna kıyasla daha fazla görülsede bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Y. W. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı geniş retrospektif kohort çalışmada 50 gr glukoz testi sonucu 130-140 mg/dl olan hastalarda makrozomi oranları, 50 gr glukoz testi sonucu <130 mg/dl olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur(84). Aynı çalışmada sezaryen oranları 130-140 mg/ dl olan grupta %14,5 iken , kontrol grubunda %11,3 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Biz de çalışmamızda, çalışma grubundaki sezaryen ile doğum oranını %39.3, kontrol grubunda %23.8 bulduk. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Çalışmamızda postpartum dönemde anne ve yenidoğanın hastanede yatış süreleri incelendi. Çalışma grubunda hastanede yatış süresi kontrol grubuna kıyasla daha uzun olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Y.W.Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal ve neonatal hastanede kalış süresi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım gereksinim oranları açısından 130-140 mg/dl olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ( 84). Bizim çalışmamızda da yenidoğan yoğun bakım gereksinimi açısından elde ettiğimiz veriler benzerlik göstermektedir.

Yenidoğan hipoglisemisi diyabetik annelerin bebeklerinde özellikle glisemi kontrolü kötü olanlarda sıkça görülür. Yaklaşık olarak % 25-40 bebekte yaşamın ilk saatlerinde

hipoglisemi gelişir (33,77,79). Biz de yenidoğan hipoglisemi oranlarını 50 gr OGTT sonucu 130-140 mg /dl olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu sonuçtan farklı olarak Y.W.Cheng ve arkadaşları 50 gr glukoz tarama testi 130-140 mg/dl olan hastalarla <130mg/dl olan hastalar arasında yenidoğan hipoglisemi oranları açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir.

Diyabetik annelerde maternal doğum travmaları ve sezaryen oranlarının arttığı literatür verileri ile desteklenmektedir ( 33, 77). Bu da postpartum hemoraji oranlarında artışa yol açmaktadır. Çalışmamızda kontrol grubu ve çalışma grubu arasında postpartum hemoraji oranları açısından anlamlı fark bulundu. 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130- 140 mg/dl olan hastalarda artan postpartum hemoraji oranları Y.W.Cheng ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlarla desteklenmektedir.

Tip 2 diyabetli insanlarda ailesel anamnez dikkat çekicidir. Monozigot ikizlerde bir arada görülmesi %100' dur. Kardeşlerin %40' ında ve çocukların üçte birinde anormal glukoz toleransı veya aşikar diyabet gelişir. Eğer anne ve babanın her ikisi de diyabetikse bu oran %60-75'e yükselir. Hedef dokularda insulin direnciyle seyreden GDM' ta da benzer ailesel yatkınlık sözkonusudur (89,90,91). Çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında diyabet öyküsünü inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da çalışma grubunda diyabet öyküsü daha fazla idi. Bu veriler 1. ve 2. derece akrabada diyabet öyküsü varlığının klinik olarak önemli olduğunu göstermektedir.

Y.W.Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130-140 mg/dl olan hastalarda preklampsi, preterm doğum, yenidoğan hiperbilirubinemi görülme sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti.(84). Ancak bizim çalışmamızda bu oranlar açısından kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. Çalışmadaki örnek sayısı bunu bir nedeni olabilir. Y.W.Cheng ve arkadaşları çalışmasında toplam 13901 gebeyi incelerken, bizim çalışmamız toplam 407 gebeden oluşmaktadır.

Literatürde gestasyonel hipergliseminin perinatal sonuçlarını irdeleyen 2008 yılında yapılan HAPO çalışmasını incelediğimizde; gebeliğin 24-32. Haftalarında 75 gr GTT yapıldığını ve 1. Saat değerlerinin kategorize edildiği ve bizim hedef grubumuza benzer olarak, GTT sonucu 133-155 mg/dl(7.4-8.6 mmol/l) gelen grubun perinatal sonuçlarında, doğum ağırlıklarının >90. Persentilin üzerinde seyrettiği, primer sezeryan oranlarının ve neonatal hiperglisemi oranlarının istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar metod olarak bizim çalışmamızla birebir aynı olmamasına rağmen gestasyonel diyabetin tarama eşiğinin düşürülmesi konusunu desteklemektedir(93).

Diyabetik gebelerde fetal ölümlerin sıklığı artmıştır. Ölü doğum hızı %1.6 ile %38.1 arasındadır. Fetüsler genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedirler. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Yüksek ölüm hızları için üç sebep ileri sürülmüştür: uteroplasental dolaşımda yetmezlik, maternal ve fetal hemoglobinin oksijene ilgisinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi, hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durumdur(26).

Biz çalışmamızda in utero mort de fetüs sayısını çalışma grubumuzda 4 olarak saptadık. Kontrol grubumuzda inutero mort de fetüs saptamadık. Grotegut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130 mg/dl ve üstü bulunan 165 hastadan birinde inutero mort de fetüs, 50 gr glukoz tarama testi sonucu <130 mg/dl bulunan 165 hastanın üç tanesinde inutero mort de fetüs saptamışlardır. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır(85).

Çalışmamız 50 gr glukoz testi 130-140 mg/dl olan hastalarda önemli morbiditenin olduğunu göstermektedir. 50 gr glukoz testi eşik değeri 140 mg/dl olarak kabul edildiğinde bu gruptaki hastaların atlanması kaçınılmazdır. Yapılan bir çalışmada 50 gr glukoz testi sonucu

130-140 mg/dl olan hastalarda %10,7 oranında gestasyonel diyabet, % 21 oranında 100 gr OGTT ‘ de tek değer yüksekliği saptanmıştır (92).

Sonuç olarak 50 gr glukoz tarama testi sonucu 130-140 mg /dl bulunan hasta grubunda (50 gr glukoz testi 130-140 mg /dl olan hastalar Carpenter- Causton kriterlerine göre tarama negatif olarak kabul edilse de bu hastalarda maternal ve yenidoğan morbiditesi artmaktadır. Bu hasta grubunda 100 gr OGTT tanı testinin yapılması perinatal sonuçların iyileştirilmesi açısından faydalı olacaktır):

- Primer sezaryen oranları
- Maternal hospitalizasyon süresi
- Postpartum hemoraji oranları
- Yenidoğan hospitalizasyon süresi
- Yenidoğan hipoglisemi oranları artmıştır (arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur).

## 6. KAYNAKÇA

1. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al: Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 282:1530,1999
2. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al: prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 288:1728,2002
3. Bray GA: Low-carbohydrate diets and realities of weight loss. JAMA 289:1853,2003
4. National Heart, Lung and blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The evidence Report. Washington, DC: Government Printing Office , 1998.
5. Bellver J, Ayllon Y, Verrando M, et al: Female obesity impairs invitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril [In pres],2009
6. Lashen H, Fear K, Sturdee DW: Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: Matched case control study. Hum Reprod 19:1644,2004
7. National Research Council and Institute of Medicine . Influence of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health. Workshop Report. Committee on the impact of pregnancy weight on maternal and child health. Board on children, youth and families, division of behavioral and social sciences Washington, DC, The National Academies Press, 2007
8. Haeri S, Guichard I, Baker AM, et al: The Effect of teenage maternal obesity on perinatal outcomes. Obstet Gynecol. 113:300,2009
9. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview. Epidemiology 14:368,2003.
10. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al: Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord 25:1175,2001

11. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al: Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 338:147,1998
12. Lazarevic B. Diabetes mellitus ı graviditet. *Opstetricija*. Ed. Dnulovic DS. 1996; 971
13. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995; 79: 709
14. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi Feridun KARAKURT, Ayşe ÇARLIOĞLU, Benan KASAPOĞLU İlknur İnegöl GÜMÜŞ
15. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9: 820–825.
16. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2: 7–9.
17. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health* 2006;96: 1643-8
18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25: 1862-8.
19. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995; 79: 709
20. Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1256S-61S
21. Catalano P. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667

22. Puavalai G. Insuline receptors and insuline resistance in human pregnancy: evidence for a post receptor defect in insuline action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247
23. Landon M. Diabetes mellitus and other endocrine disease. Normal and problem pregnancies in Gabbe S. 1996: 1037-1060
24. Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. *Diabetes* 1991; 40(2): 9967
25. Kurjak A. Ginokologija 1 perinatologija II. Diabetes mellitus 1 trudnoca. 2. svezak. 1995; 364
26. The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics 2008
27. Schott M, Schatz D, Atkinson M et al; GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus; *J Autoimmunity* 7: 865-872, 1994
28. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Diabetes Care*, Volume 20, No 7; 1997
29. Metin A, Goksun A.. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. *İç Hastalıkları* . 2.baskı. Guneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331,2003
30. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005
31. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Guneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
32. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 79,709, 1995
33. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al:Eds. *Williams Obstetrics* 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001

34. Martin JA Hamilton Be, Sutton PD, et al:Final data for 2004 National vital sitatistics reports vol 55, No1. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics,2006
35. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Guneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
36. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv; 6,6A, 1999
37. Reece EA. Homko CJ. Why do diabetic woman deliver malformed infants? Clin Obstet and Gynocol 2000; 43:32-45
38. Grene MF . First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. BMJ 1984; 289:345-346
39. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ: Early pregnancy glucosilated haemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:426
40. Reece EA. Ultrastructural analysis of malformations of the embrionic neural axis induced by invitro hyperglycemia conditions. Teratology 1985; 32:363-373
41. Gonzalez J. Menagment of diabetes in pregnancy. Clin Obstet and Gynecol 2002; 45(1): 165-169
42. Kitzmiller JL, Gavin LAi Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD: Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991, 265:731
43. Moley KH. Hyperglycemia induces apoptosis in preimplantion embryos through cell death effector pathways. Nat Med 1998; 4:1421
44. Dolen İ, ozdeğirmenci O. Dabetes mellitus ve gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Cicek N. 2004; 307-310

45. Cunningham FG. Diabetes. Williams Obstetrics. 2001; 1368
46. Coetzee EJ. Metformin in management of pregnant insuline dependent diabetics. Diabetologia 1979; 16: 241
47. Landon M. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:65-74
48. Cunningham FG. Diabetes. Williams Obstetrics. 2001; 1370- 1374
49. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. Obstet Gynecol 1986;68: 362–65
51. Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. BMJ 2000;321: 545–7.
52. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. Am J Public Health 2006;96: 1643-8.
53. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003;101: 380–92
54. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26: 103–5
55. Berger H, Crane J, Farine D. Screening for gestational diabetes mellitus. JOGC 2002;24: 894–912
56. 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. Am J Obstet Gynecol 1991;164: 103–11.
57. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984;150: 455–60.

58. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;34: 27–33
59. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6: 1–161
60. Grandjean H, Sarramon MF, De Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G. Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138: 790–2
61. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13: 278–85.
62. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28: 1039–57.
63. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144: 768–73.
64. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159:1–29
65. Alberti KGMM, Zimmet PZ; for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539–53.
66. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between ante partum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325: 911–6.
67. American Diabetes Association. Position statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29 (Suppl.) (2006).
68. Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1: 129-34.

69. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycaemic control in gestational diabetes mellitus how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 646–53
70. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171: 653–60.
71. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009;113: 193-205
72. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Bebbber FR, Zucco V, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33: 519–23.
73. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996;13: 293–6.
74. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113: 206-17.
75. Linda Hoffman, Chris Nolan, J Dennis Wilson, et al: Gestational diabetes mellitus management guidelines. *MJA* 169:93-97, 1998
76. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. baskı. Guneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
77. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B,Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed.philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,2002

78. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, et al: Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 174:1424, 1996
79. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
80. David K. Turok: Management of Gestational Diabetes Mellitus. *American Family Physician* 68:9, 2003
81. Joanne Chatfield: ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. *American Family Physician* 64:1, 2001
82. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatrici*, 3. Baskı. İstanbul: Nobel; 2002. p.295-444.
83. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. 2003; 29: 515-27.
84. Yvonne W. Cheng. G.Blake McLaughlin, Tania F. Esakoff et al; glucose challenge test: screening threshold for gestational diabetes mellitus and associated outcomes. *The journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine* 2007;20(12):903-908
85. Chad A. Grotegut, Harati Tatineni, Vani Dandolu et al; Obstetrik outcomes with a false-positive one-hour glucose challenge test by the Carpenter-Coustan criteria. *The journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine*, 2008;21(5):315-320
86. Peng Chiong Tan, Liza Ping Ling, Siti Zawiah Omar. The 50-gr glucose challenge test and pregnancy outcome in a multiethnic Asian population at high risk for gestational diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 105(2009) 50-55
87. Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka, Kazunori Ueno et al. Cutoff value of 1 h, 50 g glucose challenge test for screening of gestational diabetes mellitus in a Japanese population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 60(2003) 63-67

88. Maritta K.Pöyhönen- Alho, Kari A.Teramo, Risto J.Kaaja et al. 50 gram oral glucose challenge test combined with risk factor –based screening for gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 121(2005) 34-37
89. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill Companies:326-337,2003
90. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers:1-61, 2004
91. Foster DW: Diabetes Mellitus. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. 1998
92. Sarah Friedman, MD, Fady Khoury-Collado, MD,\* Mudar Dalloul, MD, David M. Sherer, MD, Ovadia Abulafia, MD. Glucose challenge test threshold values in screening for gestational diabetes among black women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, e46–e48
93. The HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and Advers Pregnancy Outcomes, *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, may 8 2008 vol.358 no.19