



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREGESTASYONEL DİYABETİK POPÜLASYONDA
MİKROALBÜMİNÜRİNİN ERKEN DÖNEM
PREEKLAMPSİYİ ÖN GÖRMEDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel Atağ

İSTANBUL-2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREGESTASYONEL DİYABETİK POPÜLASYONDA
MİKROALBÜMİNÜRİNİN ERKEN DÖNEM
PREEKLAMPSİYİ ÖN GÖRMEDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel Atağ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat Muhcu

İSTANBUL-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım klinik şefimiz, hocamız sayın Prof. Dr. Murat Muhcu' ya,

Asistanlık süresi boyunca tecrübe, beceri ve bilgilerini bizlere aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Erdal Kaya, Doç. Dr. Ayşegül Özel, Op. Dr. Cem Yalçinkaya'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kısa süreli olsa da yolum kesiştiği için kendimi çok şanslı hissettiğim; Prof.Dr. Gürkan Kıran ve Prof. Dr. Nida Bayık hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Çıktığım zorlu basamaklarda her zaman yanımda olan sevgili kıdemlim, dostum Op. Dr. Başak Ergin'e, pozitif enerjisini hiç esirgemeyen; her daim yanımda olan canım uzmanlarım Op. Dr. Cemile Özcan Uçar ve Op. Dr. Gizem Berfun Uluutku' ya,

Bugünlere gelmemde en büyük rolü üstlenen aileme, doğduğum günden itibaren desteğini arkamda hissettiğim; yolunda ilerlemekten gurur duyduğum, iyi bir insan ve iyi bir hekim olarak yetişmek için hayatım boyunca örnek alacağım sevgili mentorum ve ağabeyim Op. Dr. Yılmaz Özcan'a,

Hayatımı güzelleştiren, bana güç veren yol arkadaşım Dr.Egemen Atağ'a en içten teşekkürlerimi iletirim...

Dr.Sibel ATAĞ

İstanbul- 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Diyabetes Mellutis Tanımı	4
2.1.2. Diyabetes Mellutis Epidemiyoloji	4
2.1.3. Diyabetes Mellutis Tanı Kriterleri	5
2.1.4. Diabetes Mellutis Sınıflandırma	6
2.2. Preeklampsi	9
2.2.1. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırılması	9
2.2.2. Preeklampsi Klinik Tanımı	10
2.2.3. Preeklampsi Patofizyolojisi	10
2.2.4. Preeklampsi Risk Faktörleri	13
2.2.5. Preeklampside Görülen Sistemik Değişiklikler	14
2.2.6. Eklampsi	17
2.2.7. HELLP Sendromu	17
2.2.8. Preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar	18
2.2.9. Preeklampsinin öngörülmesi ve önlenmesi	19
2.2.10. Preeklampsinin yönetimi	20
2.3. Mikroalbüminüri	22
2.3.1. Mikroalbüminüri Tanımı	22
2.3.2. Mikroalbüminüri Fizyopatolojisi	22
2.3.3. Mikroalbüminüri Ölçüm Yöntemleri	23
2.3.4. Mikroalbüminüri ve Diyabetik Nefropati	23
3. MATERYAL VE METOD	25

4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	51



KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetrics ve Jinekoloji
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CS	: Sezaryen
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
DM	: Diabetes mellutis
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DN	: Diyabetik nefropati
EMR	: Erken membren rüptürü
GBM	: Glomeruler bazal membren
GDM	: Gestasyonel diabetes mellutis
GHT	: Gestasyonel hipertansiyon
HbA1c	: Glikolize hemoglobın
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslar arası diabet fedarasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık lukoza
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
İUGR	: İntra uterin gelişme geriliği
NK	: Natural killer
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PG	: Plazma glukozu
PPROM	: Prematur erken membran rüptürü
PR/KR	: Protein / kreatinin oranı
SGA	: Small gestational age
TURDEP-I	: Türkiye diyabet ve endokrinolojik hastalıklar prevelansı

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1 : Preeklampsinin patogenezi.....	11
Tablo 2 : Preeklampsinin sistemik etkileri	15
Tablo 3 : HELLP Sınıflandırması.....	17
Tablo 4 : Hastaların gebelik öyküleri	28
Tablo 5 : Hastaların 1.Trimester HbA1C ortalaması	28
Tablo 6 : Hastaların 1.trimester spot idrarda mikroalbüminüri ortalaması	28
Tablo 7 : Hastaların son dönem sot idrada protein/kreatinin ortalaması	29
Tablo 8 : Hastaların gebeliklerinin sonlanma şekli ve komplikasyon durumu ile ilgili genel sonuçlar	30
Tablo 9 : Hastaların gebeliklerinin sonlanma şekli ve komplikasyon durumu ile ilgili genel sonuçlar	31
Tablo 10 : Hastaların primer sezaryen oranı	32
Tablo 11 : Hastaların tip 1 –tip2dm oranı ve hba1c yüzdesi	32
Tablo 12 : Gebeliğin sonlanma zamanı yüzdesi	33
Tablo 13 : Ek komplikasyon gelişen hastalar	34
Tablo 14 : Hastaların Spot İdrarda Mikroalbumin Değerleri	35
Tablo 15 : Hastaların Spot İdrarda Mikroalbumin Değerleri	36
Tablo 16 : Spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda PR/KR pozitifliği ile preeklampsisi varlığı arasındaki ilişki.....	36
Tablo 17 : PR/KR pozitifliği ile Mikroalbumin pozitifliği, Preeklampsisi ve Erken doğum oranları	37
Tablo 18 : Mikroalbumin pozitifliği ile Diyabet tipi, HbA1C, PR/KR pozitifliği, Preeklampsisi varlığı ve Ek komplikasyon oranı	37
Tablo 19 : Preeklampsisi varlığı ile yaş, Erken doğum oranı, Gebeliğin sonlanma şekli, HbA1C, Mikroalbumin pozitifliği ve PR/KR pozitifliği ilişkisi	38
Tablo 20 : Hba1c oranı ile Mikroalbumin pozitifliği, Preeklampsisi varlığı, Erken doğum oranı ve Gebeliğin sonlanma şekli karşılaştırılması	39
Tablo 21 : Diyabet tipi ile Mikroalbumin pozitifliği, PR/KR pozitifliği, Preeklampsisi varlığı	40
Tablo 22 : Mikroalbuminüri varlığının preeklampsisi için spesifitesi ve Sensitivitesi..	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için tanı kriterleri.....	5
Şekil 2 : Diyabetes mellitus komplikasyonları	6
Şekil 3 : Diyabet mellitus sınıflandırılması ve klinik gözlemler	7
Şekil 4 : İki aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (TEMĐ).....	8
Şekil 5 : Preeklampsinin klinik sınıflandırılması	10
Şekil 6 : Desidual vaskülopati	12
Şekil 7 : Spiral arteries and trophoblast invasion in healthy and preeclamptic pregnancy	13
Şekil 8: Preeklamps risk faktörleri	14
Şekil 9 : Preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar	18
Şekil 10 : Hafif preeklampsinin yönetimi.....	21
Şekil 11: Ağır preeklampsinin yönetimi.....	21
Şekil 12 : Diyabetik nefropatinin klinik seyri	24
Şekil 13 : Hastaların gebelik öyküleri	31
Şekil 14 : TİP1-TİP 2 DM Oranı	33
Şekil 15 : Ek komplikasyon gelişen hastalar	34
Şekil 16 : Hastaların Spot İdrarda Mikroalbümin Değerleri	35

ÖZET

PREGESTASYONEL DİYABETİK POPÜLASYONDA MİKROALBUMİNÜRİNİN ERKEN DÖNEM PREEKLAMPSİYİ ÖN GÖRMEDEDEKİ YERİ

Amaç: Bu çalışmada pregestasyonel diyabetli hamile kadınlarda erken dönemde mikroalbuminuri taraması yapılp, ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsii ile komplike olan gebelerde erken dönem mikroalbuminüri tayininin degerli olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Nicel prospektif, kohort tipi bir çalışma şeklinde planlandı. Aralık 2020 ile Hazira 2021 ayları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniğine basvuran toplam 40 pregestasyonel diabet hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1. Trimester başvurularında HbA1c ve spot idrarda mikroalbuminüri değeri tespit edildi, gebeliğin son döneminde spot idrarda protein/kreatinin oranı görüldü ve preeklampsii açısından değerlendirildi. Tüm veriler SPSS 13.0 programında kodlanarak girildi. Student-t test ve Ki-kare testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Sınır değeri belirleme için ROC curve analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 31,05±6,90 yıl olan 40 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan 10 hastada (%25) Tip 1 DM varken, 30 hastada (%75) Tip 2 DM vardır. Hastaların 27'si (%67,50), normo albuminürik (<30 mg), 12'si (%30,00) mikroalbuminürik (30-300 mg), 1'i (2,50) makroalbuminüriktir (>300 mg). 40 pregestasyonel diyabeti olan 10 hastada preeklampsii gelişmiştir. Mikroalbumin pozitif olan hastalardan spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitif olan 9 hasta (%69,23) vardır. Mikroalbuminüri pozitif olan hastaların 5'inde (%38,46) preeklampsii gelişmiştir. Mikroalbumin pozitif olup preeklampsii gelişen 5 hastanın hepsinde spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitifdir.

Sonuç: Mikroalbuminüri'nin preeklampsii için yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olduğu izlenmiştir. Preeklampsii tanısı için mikroalbuminüri predikte edici gücü istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikroalbuminüri, Pregestasyonel Diyabet, Preeklampsii

ABSTRACT

DOES MICROALBUMINURIA HELP PREDICT PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH PREGESTATIONAL DIABETES?

Objective: Microalbuminuria screening in early period is performed in pregnant women with pregestational diabetes. In addition, it has been aimed to determine whether the determination of early period microalbuminuria is valuable in pregnant women who are complicated with preeclampsia in the following weeks of pregnancy.

Materials and Methods: It was planned as a quantitative, prospective, cohort type of study. A total of 40 volunteer pregnant women with pregestational diabetes who applied to the gynecology and obstetrics clinic of Umraniye Training and Research Hospital between December, 2020 and June, 2021 was included in the study. Microalbuminuria values were detected in the spot urine and HbA1c in the first trimester application of the patients, the protein/creatinine ratio was seen in the spot urine in the last period of pregnancy, and they were evaluated in terms of preeclampsia. All data were entered by coding in SPSS 13.0 program. Statistical analysis was performed with Student-t test and Chi-square test. ROC curve analysis was used for breakpoint determination.

Findings: Forty patients with an average age of 31.05 ± 6.90 years were included in the study. While 10 patients (25%) who participated in the study had Type 1 DM, 30 patients (75%) had Type 2 DM. 27 (67.50%) of the patients are normoalbuminuric (<30 mg), 12 (30.00%) of them are microalbuminuric (30-300 mg), and 1 (2.50) of them is macroalbuminuric (>300 mg). Preeclampsia developed in 10 of 40 patients with pregestational diabetes. There are 9 patients (69.23%) with a positive protein/creatinine ratio among the patients with positive microalbumin in the spot urine. Preeclampsia has developed in 5 (38.46%) of the patients with positive microalbuminuria. The protein/creatinine ratio in the spot urine was positive in all 5 patients who were microalbumin positive, that preeclampsia developed in.

Conclusions: It was observed that microalbuminuria has high sensitivity and specificity values for preeclampsia. The predictive power of microalbumin for the diagnosis of preeclampsia was not statistically significant.

Keywords: microalbuminuria, pregestational diabetes, preeclampsia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklamps; 20.gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ve yeni başlayan hipertansiyon ile ilişkilendirilen bir gebelik hastalığıdır. Daha sık olarak terme yakın meydana gelir.

Genellikle yeni başlayan proteinüri ile birlikte olmasına rağmen, bazı kadınlarda proteinüri yokluğunda gelişir [1].

Gestasyonel hipertansiyon; sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya daha fazla olması, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg veya daha fazla olması yada ikisinin bir arada olması olarak tanımlanır. Bu ölçümlerin son 4 saattir devam ediyor olması, gebeliğin 20.haftadan büyük olması ve hastanın daha önce kronik hipertansiyon öyküsünün olmaması gerekir [2].

Gebelikte hipertansif bozukluklar, anne ve perinatal ölümlerin dünya çapında önde gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Preeklampsinin tüm dünyada gebeliklerin% 2-8'ini komplike ettiği tahmin edilmektedir. Latin Amerika ve Karayipler'de anne ölümlerinin neredeyse % 26'sından hipertansif bozukluklar sorumludur. Afrika ve Asya'da ise ölümlerin % 9'undan sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre, anne ölüm oranı çok daha düşük olmasına rağmen; anne ölümlerinin % 16'sının sebebi hipertansif bozukluklardır [3].

Preeklamps patofizyolojisi için; kronik uteroplazental iskemi, immün uyumsuzluk, çok düşük yoğunluklu lipoprotein toksisitesi, genetik yatkınlık, artmış trofoblast apoptozu, nekrozu ve trofoblastlara artmış maternal inflamatuvar yanıt gibi çeşitli hastalık mekanizmaları öne sürülmüştür [4].

Preeklampsinin klinik spektrumunu tetiklemek için; bu mekanizmalardan bazılarının kombinasyonu sorumlu olabilir. Klinik ve deneysel çalışmalarda; uteroplazental iskeminin antianjiyojenik faktör konsantrasyonlarının artmasına ve anjiyojenik dengesizliklere sebep olduğu öne çıkmıştır [5].

Vasküler değişiklikler; Preeklampside tanımlanan başka bir önemli değişiklik yoğun vazospazmdır. Prostasiklin (vazodilatör), tromboksan A2 (güçlü vazokonstriktör), nitrik oksit (güçlü vazokonstriktör) gibi çeşitli vazoaktif ajanların

etkileşimi ve endotelinler (güçlü vazokonstriktörler) vazospazmdan sorumlu tutulmuştur [6].

Hematolojik değişiklikler; Preeklampside trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir. Bu durum HELLP'in (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) bir parçası olarak şiddetli seviyelere ulaşabilir. Trombositopeni; artmış trombosit aktivasyonunun, trombosit kümelenmesinin, tüketiminin ve hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir. Preeklampside hematokrit düzeylerini yorumlarken hemoliz ve hemokonsantrasyon olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bazı durumlarda, bazal hemokonsantrasyon nedeniyle hemolize rağmen hematokrit azalmış görünmeyebilir. Ayrıca yüksek serum LDH konsantrasyonları (600 IU / L'den fazla) hemoliz belirtisi olabilir [7].

Hepatik değişiklikler; AST (Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (Alanin Aminotransferaz) yükselmiş olabilir. Preeklampsiye bağlı karaciğer disfonksiyonu; periferik dolaşım ve periportal nekroz ile ilişkilidir. AST 'nin ALT' den daha büyük ölçüde arttığı en azından başlangıçta preeklampsiyi ayırt etmede yardımcı olabilir. Serum LDH seviyeleri; hepatic disfonksiyon ve hemoliz nedeni ile artar. Bilirubinde sekonder artış önemli bir hemoliz göstergesidir; bu durum yalnızca hastalığın geç aşamalarda gelişebilir. Pıhtılaşma parametrelerinde bozulma muhtemelen yalnızca trombosit sayısı 150.000 3110 / L'nin altında iken ve önemli karaciğer disfonksiyonu varlığında meydana gelir [8].

Renal değişiklikler; Belirgin histopatoloji; glomerüler endotelyozistir. Sorumlu mekanizma; fibrillerle şişmiş vaküler endotel hücreleri, şişmiş mezanjiyal hücreler, glomerüler filtrattan yeniden emilen subendotelyal protein birikintileri ve tübüler yapılarıdır. Preeklampside proteinüri seçici değildir, çünkü çoğu büyük moleküler ağırlıklı proteine (albumin, globulin, transferrin ve hemoglobin) karşı artan tübüler geçirgenliğin bir sonucudur [9].

Preeklampsili kadınlarda vazospazma sekonder intravasküler boşluklarda sodyum ve su tutulumunun kötüleşmesi söz konusudur. Şiddetli preeklampside klinik spektrumun bir parçası olarak akut renal disfonksiyon meydana gelebilir ve oligüri,

intrarenal vazospazmın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Oligüri glomerüler filtrasyon hızında % 25 azalma olduğunun göstergesidir. Ayrıca serum ürik asit miktarı artış, albümin miktarında azalma meydana gelebilir [10].

Diabetes mellitus; maternal morbiditenin ve olumsuz perinatal sonuçların önemli bir nedenidir. Hamilelikte pregestasyonel diyabet; preeklampsisi gelişme riskinde artış ile ilişkilidir [11]. Pregestasyonel diyabet ve preeklampsinin her ikisi de proteinüri ile ilişkilidir. Bu yüzden gebelerde proteinüri miktarının belirlenmesi preeklampsisi tanısının koyulması için önemli bir unsurdur.

Proteinüri 24 saatlik süre 300 mg'ı aşan protein atılımı olarak tanımlanır. İdrarda protein ölçümü için en güvenilir yöntem; 24 saatlik idrar toplama işlemidir. Mikroalbuminüri, biyokimyasal olarak 24 saatlik idrar örneğinde 30-299 mg protein değeridir. Ayrıca hem preeklampsisi, hemde pregestasyonel diyabetli hastalarda preterm doğum ve IUGR için öngörücü olduğu gösterilmiştir [12].

Geleneksel 24 saatlik idrar toplama ; hastalar tarafında uyum problemleri ve toplama hataları nedeniyle sorun teşkil edebilir. Ayrıca tamamlanması 24 saat sürer, bu nedenle tanı ve tedavinin gecikmesine yol açar. Rastgele bir idrar testi anında sonuçlarla daha kolay gerçekleştirilebilir. Aynı sonuçları kısa sürede sağlayarak hastalığın yönetimi için zaman kazandırır [13].

Bu çalışmada amacımız ; pregestasyonel diyabetli hamile kadınlarda erken dönemde mikroalbuminüri taraması yapmak ve ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsisi ile komplike olan gebelerde erken dönem mikroalbuminüri tayinin değerli olup olmadığını belirlemektir.

Ayrıca erken gebelikte; tip 1 dm, tip 2 dm ve zayıf glisemik kontrolü olan kadınların ilerleyen haftalarda preeklampsisi ile komplike olma ihtimalinin ön görülmesinde mikralbüminüri varlığının güvenilirliğini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus, pankreasın beta hücrelerinden kaynaklı; insülin sekresyonunun bozulması, hatalı insülin etkisi veya her ikisine bağlı hipergliseminin varlığı ile karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen heterojen bir metabolik bozukluktur [14]. Kan glukoz seviyesi kontrol altına alınamayan ve hiperglisemi izlenen kronik diyabetik bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir [15].

Prediyabet; bozulmuş açlık glukozu olan, bozulmuş glukoz toleransı olan, glikolize hemoglobin (A1C) değeri % 6,0 ila % 6,4 arasında olan, diyabet ve komplikasyonları geliştirme riski yüksek olan bireyler için kullanılan pratik ve uygun bir terimdir [14].

Bu metabolik düzensizlik birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur. Sonuçta diyabetik bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük biner [16]. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde meydana gelen kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların bu konuda yeterli eğitimi alması gerekmektedir [17].

2.1.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji

Diabetes mellitus kronik hastalıkların içinde büyük bir yer kaplayan önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi diğer kronik karmaşık hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte; gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde, özellikle tip 2 diyabet prevelansı hızla yükselmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinin bahsedilmektedir [18]. 2009 yılı sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir [19]. Bunun başlıca nedenleri; kentleşmenin

getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu olan obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır [20].

1998 yılında yayınlanan TURDEP-I (Türkiye diyabet ve endokrinolojik hastalıklar prevelansı) sonuçlarında; diyabet prevelansının %7.2 olduğu ve bozulmuş glikoz toleransı prevelansının % 6.7 olduğu saptanmıştır. 12 yıl sonra yayınlanan TURDEP-II sonuçlarına göre diyabet prevelansı %16.5 saptanmıştır. TURDEP-I verileriyle karşılaştırıldığında diyabet prevelansı %90, bozulmuş glikoz toleransı %106 ve obezite prevelansı %40 artmıştır.

Turdep-II sonuçlarına göre Türkiye’de 6.5 milyon diyabetlinin olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca 14.5 milyon bireyin prediyabetik olduğu belirtilmiştir [21].

2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Semptomlar

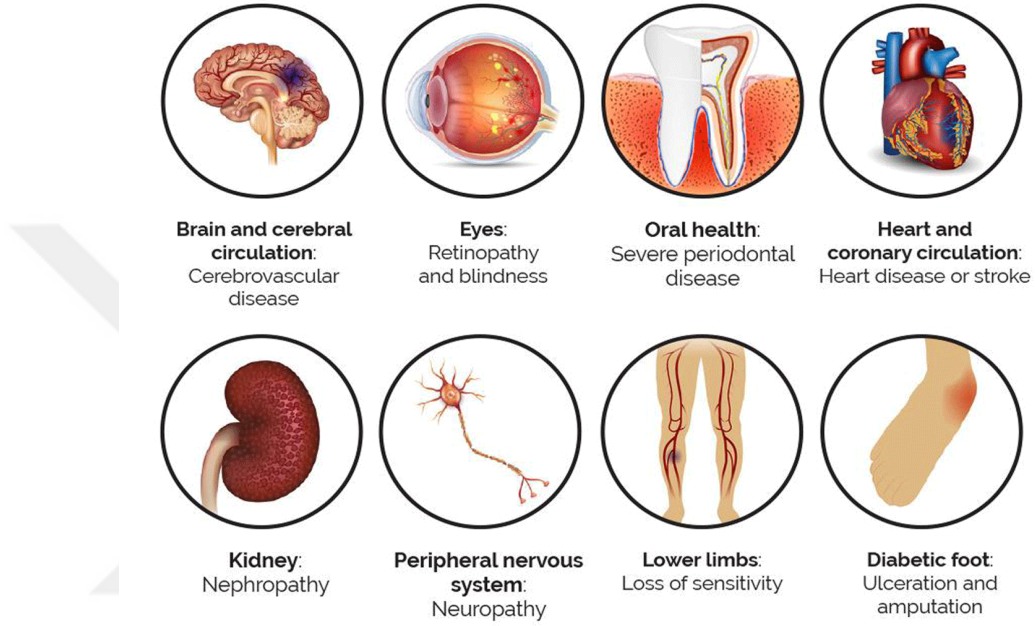
Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu, 2 saatlik oral glukoz testi (OGTT) ve glikozillenmiş HbA1c değerleri ile konulabilir. Yanlış pozitif ve negatif test sonucundan kaçınmak için testin iki kez tekrarlanması önerilir [22]. Tanıda HbA1c testinin kullanılabilmesi için standardizasyonun sağlanması çok önemlidir. Ülkemizde HbA1c standardizasyonu için çalışmalar sürdüğünden HbA1c’nin tek başına tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir [23]. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Şekil-1 de görülmektedir [24].

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL	-	-	-	-
+ Diyabet semptomları	-	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.
** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.
*** Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Şekil 1 : Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için tanı kriterleri [24]

Diabetes mellituste semptomlar; ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk olarak belirlenmiştir [25]. Diabetes mellitusin en sık karşılaşılan komplikasyonları; serebrovasküler olaylar, retinopati, nefropati, nöropati, kardiyak olaylar, duyu kaybı ve diyabetik ayaktır [26].



Şekil 2: Diabetes mellitus komplikasyonları [27]

2.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabet vakalarının çoğu genel olarak; tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet olarak sınıflandırılır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında başlayan veya ilk olarak gebelikte fark edilen glukoz intoleransıdır [14]. GDM hamile kadınların yaklaşık % 5 ila % 6'sını etkiler ve çoğu durumda tip 2 diyabetin erken bir formudur. Tip 1 diyabet; diyabetli kişilerin % 5 ila % 10'unu oluşturur ve diyabetik popülasyonun geri kalan kısmını tip 2 DM hastalarıdır [28]. Şekil 3'te diyabet mellitusun sınıflandırılması ve klinik gözlemler anlatılmıştır [29].

Type	Characteristic	Clinical comment
Type 1	Autoimmune, previously called juvenile or insulin-dependent diabetes mellitus	Potential association with other autoimmune diseases
Type 2	Polygenic and influenced by environment	Increasing incidence associated with higher life span and western cultural habits
Gestational	Aggressive clinical progress	May persist after pregnancy
Secondary	Side effect of medications or pancreas dysfunction (e.g.; steroids, chronic alcoholism)	Causative disease or medication may also influence ocular and lacrimal function
Genetic	Genetic defects in insulin secretion or action	Potential ocular associated malformations

Şekil 3: Diyabet mellitus sınıflandırılması ve klinik gözlemler [29]

Tip 1 Diyabetes mellitus: Tip 1 diyabet; diyabetin önemli bir alt türü olarak, tüm diyabetik vakalarının yaklaşık% 5'ini oluşturur [30]. Tip 1 dm'in temel özelliği insülin eksikliğidir ve Tip 1 dm 'li hastalar; 30 farklı tipte eksojen insülin ile tedavi edilebilir. Böylece Tip 1 dm aynı zamanda insüline bağımlı diabetes mellitus olarak da adlandırılır [31].

Tip 2 Diyabetes mellitus: Tüm diyabet vakalarının% 90-95'ini kapsadığı düşünülen Tip 2 dm daha önceleri insülin bağımsız diyabet yada erişkin başlangıçlı diyabet (adult onset dm) olarak tanımlanmıştır. Tip 2 dm etiyolojisinde bilinen çok farklı nedenler vardır. Fakat spesifik etiyoloji bilinmemektedir [32].

Gestasyonel diyabetes mellitus: Gestasyonel diabetes mellitus, hamilelik sırasında teşhis edilen ve daha önce net olarak tanı almamış diyabet olarak tanımlanır [33]. Fetal makrozomi, ölü doğum, neonatal metabolik bozukluklar dahil olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir [34]. Bilinen diyabeti olmayan tüm gebelerde ilk başvuruda diyabet taraması yapılmalı ve sonuçlar gebe olmayan hastalar gibi yorumlanmalıdır [35].

GDM için risk faktörleri [17];

- Obezite ,
- Anne yaşının 40'tan büyük olması ,
- Glukozüri,
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü,
- Birinci derece akrabalarda diyabet,
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak ,
- PCOS (Polikistik over sendromu)

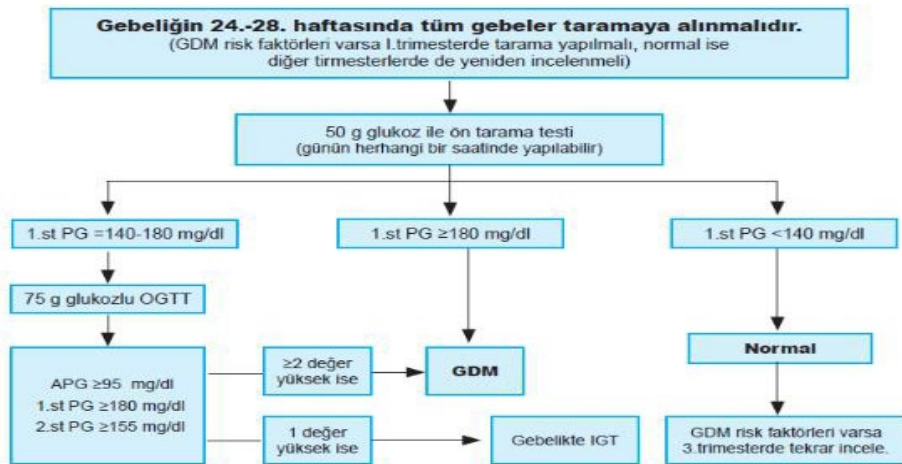
Gestasyonel diyabetin yaygınlığı; artan obezite prevalansı ve tip 2 diyabete paralel olarak dünya çapında artmaktadır. Tüm bu eğilimler şüphesiz ki hem ABD'de hem de yurtdışında sağlık sistemlerini güncel yeni çalışmalara yönlendirmektedir [35].

Gestasyonal Diyabetes Mellutis Tanı

Tüm gebelere gebeliğin 24 ile 28 hafta arası gestasyonel diyabet tarama testi önerilmelidir. GDM tanısı için tek aşamalı yada iki aşamalı yaklaşımdan biri kullanılabilir.

Tek aşamalı yaklaşımda (75 g glukozlu, 2 st'lik OGTT) sınır değerler: Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 92 mg/dl, 1.saat plazma glukozu (PG) ≥ 180 mg/dl, 2.saat PG ≥ 153 mg/dl olarak belirlenmiştir. Tek değer yüksekliği GDM tanısı koydurur [17].

İki aşamalı yaklaşımda günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz ile tarama yapılır. Yaklaşım Şekil 4' te detaylı anlatılmıştır.



Şekil 4 : İki aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (TEM) [27]

GDM (Gestasyonel diabetes mellitus) ile komplike olan gebelerde, glisemik kontrol yeteri kadar sağlanamazsa anne ve fetusta değişen derecelerde morbidite veya mortalite meydana gelir [36].

2.2. Preeklampsi

2.2.1. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırılması

Hipertansif bozukluklar, gebeleri ve fetüsleri ömür boyu orantısız risk altına sokan yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Gebeliğin hipertansif bozuklukları klinik olarak değişen önem derecelerine sahiptir ve bu şekilde sınıflandırılır ;

Kronik hipertansiyon: Gebelik başlamadan önce tanı almış hipertansiyondur, sistolik tansiyon ≥ 140 mmHg veya diyastolik tansiyon ≥ 90 mmHg olmalıdır.

Gestasyonel hipertansiyon: 20 haftalık gebelikten sonra (proteinüri olmaksızın) teşhis edilen hipertansiyondur.

Preeklampsi-eklampsi-HELLP: Preeklampsi klasik olarak, yeni başlangıçlı hipertansiyon ve yeni başlayan proteinüri birlikteliğidir. Gebeliğin son yarısında veya postpartum dönemde meydana gelebilir. Proteinüri ile veya proteinürisiz, önemli son organ disfonksiyonu ile karakterize çok sistemli ilerleyici bir hastalıktır.

Eşlik eden grand mal nöbet (nörolojik sebepler dışlandığında) varlığında eklampsi adını alır. HELLP sendromu hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile seyreder. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde, ağır preeklampsi ve eklampsili gebeliklerin %10-20'sinde görülebilen bir sendromdur.

Süperemoze preeklampsi: Yeni başlangıçlı proteinüri veya diğer semptomlar ile kronik hipertansiyonun birlikte olmasıdır [38].

2.2.2. Preeklampsi Klinik Tanımı

Klasik olarak American College of Obstetrics ve Jinekoloji preeklampsiyi (ACOG); önceden normotansif olan bir hastada gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri varlığı olarak tanımlar. Ancak, kadınların önemli bir kısmı düşük trombosit veya yüksek karaciğer enzimlerigibi preeklampsinin sistemik belirtilerini geliştirir. Gelişen anlayış ACOG'un preeklampsiyi; gebeliğin heterojen hipertansif bir bozukluğu olarak rezive etmiştir [39].

Preeclampsia
Elevated blood pressure
Systolic ≥ 140 mm Hg or diastolic ≥ 90 mm Hg, 2 occasions, 4 h apart in previously normotensive woman
AND Proteinuria
≥ 300 mg/24 hour urine collection
or protein/creatinine ≥ 0.3
or dipstick reading = 1+
OR severe features*
Severe features
Systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic ≥ 110 mm Hg, 2 occasions, 4 h apart on bedrest
Thrombocytopenia ($< 100\,000 \mu\text{L}$)
Liver function tests $2\times$ normal or severe persistent right upper quadrant or epigastric pain
Serum creatinine concentration > 1.1 mg/dL or doubling of creatinine in the absence of other renal disease
Pulmonary edema
New-onset cerebral or visual symptoms

Şekil 5 : Preeklampsinin klinik sınıflandırılması [38]

2.2.3. Preeklampsia Patofizyolojisi

Plasental bir hastalık olan preeklampsia 2 aşamada ilerler:

- (1) İlk trimesterin başında anormal plasantasyon
- (2) İkinci ve üçüncü trimesterde antianjiyojenik faktörlerin fazlalığı ile karakterize olan ‘Maternal sendrom’(Tablo 1) [40].

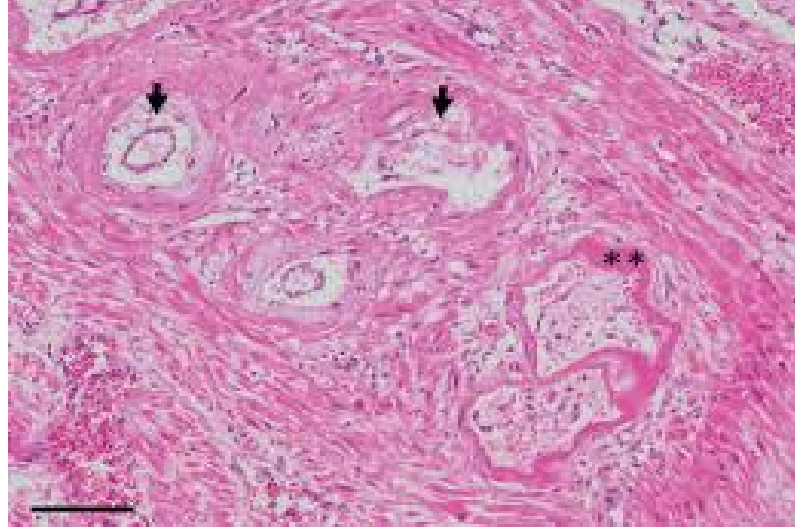
Anormal plasantasyon ile ilgili mekanizmalar tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde incelenen maternal preeklampsi sendromunda, hipertansif multi organ yetmezliğinin plasental iskemiye cevap olarak ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [41].

Bir takım çalışmalar; 1.aşamada izlenen plasental işlev bozukluğunun sebebinin, oksidatif stres, genetik, maternal-fetal arayüzdeki katil hücreler (NK'ler) ve çevresel etmenler olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, önemli kanıtlar şu fikri destekler: hastalıklı plaseenta, maternal dolaşıma çözünür toksik faktörlerin salınmasına yol açar. Bunun sonucu olarak inflamasyon, endotelial disfonksiyon ve maternal sistemik hastalık meydana gelir [42].

Tablo 1: Preeklampsinin Patogenezi [40]

Stage 1: Abnormal Placentation, Trophoblast Invasion, and the Maternal-Fetal Interface • Hypoxia and Trophoblast Invasion • Oxidative Stress • NK Cells and Impaired Placentation • Heme Oxygenase
Stage 2: Pathogenesis of the Maternal Syndrome • Imbalance in Circulating Angiogenic Factors • Inflammatory Cytokines and Immune Cell Alterations • Renin-Angiotensin Pathway • Sympathetic Nervous System • Maternal Contribution to Disease

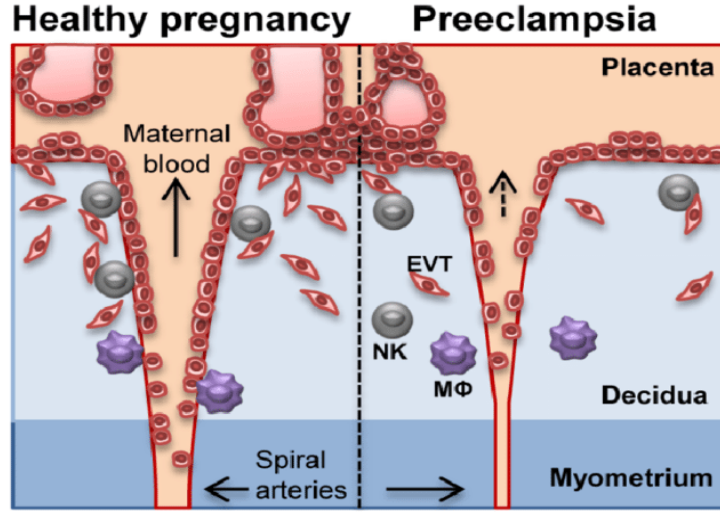
Preeklampside sitotoroblastın ploriferatif epitalyal alt tipten invaviz epitelyal alt tipe dönüşmesi plasenta için kaçınılmaz sonudur ve bu da spiral arterde eksik yeniden modellemeye neden olur [43]. Spiral arteriolarda yetersiz yeniden şekillenme maternal damarlarda ve plasental damarlarda iskemiye sebep olur. Lümen içinde lipid yüklü makrofajların varlığı, arter duvarının fibrinoid nekrozu ve mononükleer perivasküler infiltrat nedeni ile dar spiral arterioller ateroza meyillidir [44]. Sonuç olarak spiral arterlerin yetersiz remodellingi plasental iskemiye ve preeklampsinin maternal sendromuna yol açar [43].



Şekil 6: Decidual vasculopathy. *Placental bed of the uterus with decidual vasculopathy in the third trimester. Vessels show chronic injury with endothelial fragmentation and detachment (arrow) and fibrinoid necrosis[45].*

Aynı zamanda preeklampside; maternal radyal arterlerde (desiduayı besler) aterosklerotik değişiklikler izlenmiştir. Desidual vaskülopati (Şekil 6); akut aterosklerotik lezyonlarla beraber perivasküler lenfosit birikimini içeren, intrauterin büyüme kısıtlaması ve preeklampsi dahil olmak üzere plasental yetmezlik bozukluklarında ortak lezyondur [45].

Histolojik olarak, üçüncü trimesterde desidual damarlarda düz endotelyum ve medial düz kas kaybı izlenir. Preeklampside ise desiduada gevşek, endotelyum ödemli, medial damarların düz kaslarında modifikasyon kaybı (aterosklerozda da görülür) izlenir (desidual vaskülopati). Klinik olarak desidual vaskülopati ile SGA (small gestational age)'ya eşlik eden preeklampsi varlığı arasında yüksek ilişki izlenmiştir [46].



Şekil 7 : Sağlıklı gebelerde ve preeklamptik gebelikte; spiral arterler ve trofoblast invazyonu [46]

Sonuç olarak, desidual dokunun global transkripsiyonel profili; preeklampsili kadınlarda gen ekspresyonunda kusurlar olduğunu ortaya çıkarmıştır ve bu preeklampside down regüle sitotrofoblast invazyonu teorisini desteklemektedir [47]. In vitro çalışmalar, preeklampsinin histolojik çalışmalarında yüzeysel plasentasyon gösteren ex vivo çalışmaları doğrulanmıştır. Veriler preeklampsisi patolojisinin ; kusurlu plasentasyon, hem trofoblast hem de desiduayı etkileyen faktörlerin kombinasyonunun sonucu olabileceğini desteklemiştir [48].

2.2.4. Preeklampsia Risk Faktörleri

Önceden şiddetli preeklampsia geçiren bir hastanın mevcut gebeliğinde preeklampsia olma riski %25-65 gibi rapor edilmiştir [49]. Genç ve nullipar kadınlar preeklampsia gelişimi açısından risk altındayken; ileri yaştaki kadınlar kronik hipertansiyon ve süper empoze preeklampsia geliştirmeye yatkındırlar [50]. Şekil 8 'de diğer faktörleri belirtilmiştir [51].

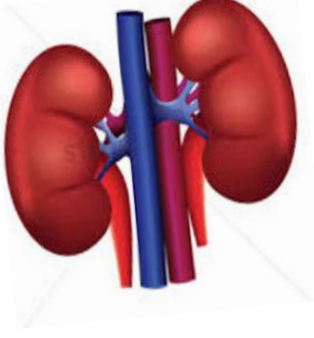
NICE in 2010	ACOG Committee Opinion in 2018
Major risk factors: • Hypertensive disease in previous pregnancy • Autoimmune disease • Diabetes mellitus • Chronic hypertension • Chronic kidney disease	High-risk factors: • History of pre-eclampsia • Multifoetal gestation • Autoimmune disease • Type 1 or 2 diabetes • Chronic hypertension • Renal disease
Moderate risk factors: • First pregnancy • Maternal age of 40 years or older • BMI = >35 kg/m² • Family history of pre-eclampsia • Inter-pregnancy interval >10 years • Multiple pregnancy	Moderate risk factors: • First pregnancy • Maternal age of 35 years or older • BMI = ≥30 kg/m² • Family history of pre-eclampsia • Sociodemographic characteristics (African-American race, low socioeconomic status) • Personal history factors (low birthweight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval)

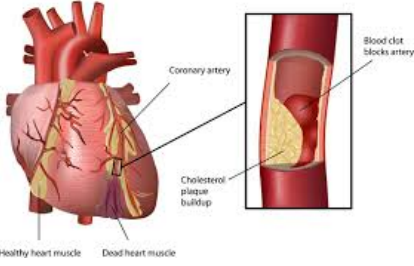
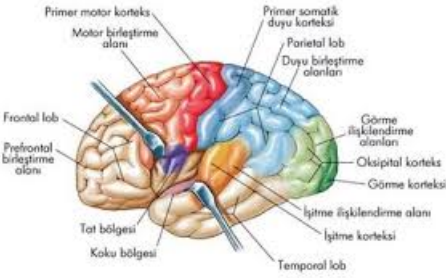
Şekil 8: Preeklampsi risk faktörleri [51]

2.2.5. Preeklampside Görülen Sistemik Değişiklikler

Preeklampsi; öncesinde normotansif olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ile birlikte proteinüri ve/veya end-organ hasarının ortaya çıktığı multisistemik bir hastalıktır. Postpartum dönemde de gelişebilir. Preeklampsili kadınlarda, minimal kan basıncı yüksekliğinden, çoklu organ sistemi fonksiyon bozukluklarına varan belirtiler mevcut olabilir. Hematolojik, renal ve hepatik sistem en çok etkilenen sistemlerdir [39]. Preeklampside görülen sistemik değişiklikler Tablo 2’da özetlenmiştir.

Tablo 2: Preeklampsinin sistemik etkileri [39,40,41,42,43,44]

 1. Renal sistem	• Vazospazmın artması ve kapiller endotel şişmesine bağlı hem renal kan akımı hemde GFR azalmıştır. • Plazma hacminin preeklampside azalması GFR' deki azalmaya etki etmektedir. • Renal kan akımının azalması ve hemokonsantrasyona bağlı olarak oligüri gelişebilir [7]. • Ciddi vazospazmın yol açtığı intrensek renal değişikliklere bağlı kreatinin normalin üstündedir. • Prerenal değişikliklere bağlı, idrar osmolaritesi ve idrar/ plazma kreatinin oranı artar. • Plazma ürik asit konsantrasyonları yükselmiştir [38]. • Glomerüler bariyer bütünlüğü ve tübüllerden proteinlerin tutulmasının bozulmasına bağlı proteinüri oluşur. • Renal biyopside; glomerüler kapiller endotelyozis izlenebilir. Glomerül hacmi azalmış, podosit disfonksiyonu nedeniyle şişen endotel hücreleri ile glomerül kapillerin lümeni daralmıştır [39].
 2. Hematolojik sistem	• Preeklampside en sık görülen hematolojik komplikasyon trombositopenidir. Mikroanjiopatik endotel hasarı sonucu oluşan trombosit aktivasyonu ve trombüs sonucu trombositopeni oluşur. • HELLP sendromunda trombosit sayısı doğum sonrasında düşmeye devam edebilir. • Periferik yaymada şistositoz, sferositoz ve retikülositoz izlenir ve LDH artar, haptoglobulin azalır. • Hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi gibi aşırı hemoliz bulguları da şiddetli hastalığın göstergesidir. • Fibronektin yüksektir. • DIC(disseminated intravascular coagulation) ve tromboza eğilim vardır [40].

 3.Kardiyovasküler sistem	• Kan basıncı artar. • Total periferik direnç normal gebeliklerde % 25 azalırken, preeklampside artar. Periferik vasküler dirençteki bu artış preeklampsideki kan basıncı artışının esas nedenidir. • Myokardda ventriküler remodelling gelişir hastalarda %40 diastolik disfonksiyon gelişme riski vardır. • Afterload artışı ve yaygın vazokonstriksiyon ile beraber interstisyel alana plazma sızmasına bağlı periferik ödeme gelişir[41].
4.Endokrin sistem	• Renin, anjiyotensin ve aldosteron normal gebeliğe göre düşüktür. • Deoksikortikosteron yükselir. ANP yükselir[42].
5 .Hepatik sistem	• AST (Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (Alanin Aminotransferaz) yüksektir. • Hepatoselüler nekroz, iskemi ve ödeme sonucu Glisson kapsülünün gerilmesi ile oluşur. Ayrıca subkapsüler hematoma rüptürünün de semptomu olabilir [43].
 6.Santral sinir sistemi	• Ağır preeklampside ise beyin kan akımı ciddi bir yükseliş bulunur. Endotel hasarı üzerine serebral hiperperfüzyonun eklenmesiyle serebral ödeme oluşur ve tutulan bölgeye göre semptom verir. En sık parietal ve oksipital lob tutulumu olur. • Baş ağrısı ve skotom serebral hiperperfüzyona bağlı gelişir. Genellikle ağrı kesicilere cevap vermez, ancak magnezyum sülfat tedavisi sonrasında iyileşir. • Yaygın beyin ödemi varlığı ise daha ciddi ve tehlikeli bir durumdur, çünkü supratentoryal fıtıklaşmayla gelişebilir. • Görme bozuklukları preeklampside nadir, eklampside ise %15 oranında bulunur. Geçici veya kalıcı körlük gelişebilir. Konvülsiyonlar bulunabilir ve eklampsisi için tanı koydurucudur[44].

2.2.6. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsili bir kadında jeneralize tonik-klonik nöbetlerin yeni başlangıcı olarak tanımlanır. Ancak eklampsi tanısının kesinleşmesi için konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır.

Eklampsinin önceki iki dekadda görülme sıklığı 1/700 iken, günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır. Eklampitik nöbetler gebelikten 20 hafta sonra, intrapartum veya doğum sonrası ortaya çıkabilir. 20 haftadan önceki nöbetler nadirdir ancak gebeliğin trofoblastik hastalığında belgelenmiştir. Uygun şekilde teşhis edilmezse hem anne hem de fetüste morbidite ve mortalite sebebi olabilir [51].

Eklampsi patogenezi bilinmediğinden; preeklampsiyi önleme ile ilgili yapılabilecek şeyler de sınırlıdır. Tavsiye edilen koruyucu tedavi; monitorizasyon, uygun antihipertansif ajan kullanma, kan basıncını uygun düzeyde tutma, zamanında doğumu gerçekleştirme ve doğum sırasında veya hemen sonrasında magnezyum profilaksisidir [52].

2.2.7. HELLP Sendromu

HELLP sendromu, ciddi maternal morbidite ve mortalite ile ilişkili bir bozukluktur. HELLP'i gebeliğe bağlı diğer bozukluklardan ayırt etmek genellikle zordur ve bu durum tedavinin gecikmesine neden olabilir. Ayırıcı tanılar; gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura, antifosfolipid sendromu ve hemolitik üremik sendromu içerir. HELLP için ruinde kullanılan herhangi bir tedavi bulunmamakla birlikte, tedavinin temel dayanağı annenin stabilizasyonu ve zamanında doğumdur [53].

Tablo 3: HELLP Sınıflandırması [54]

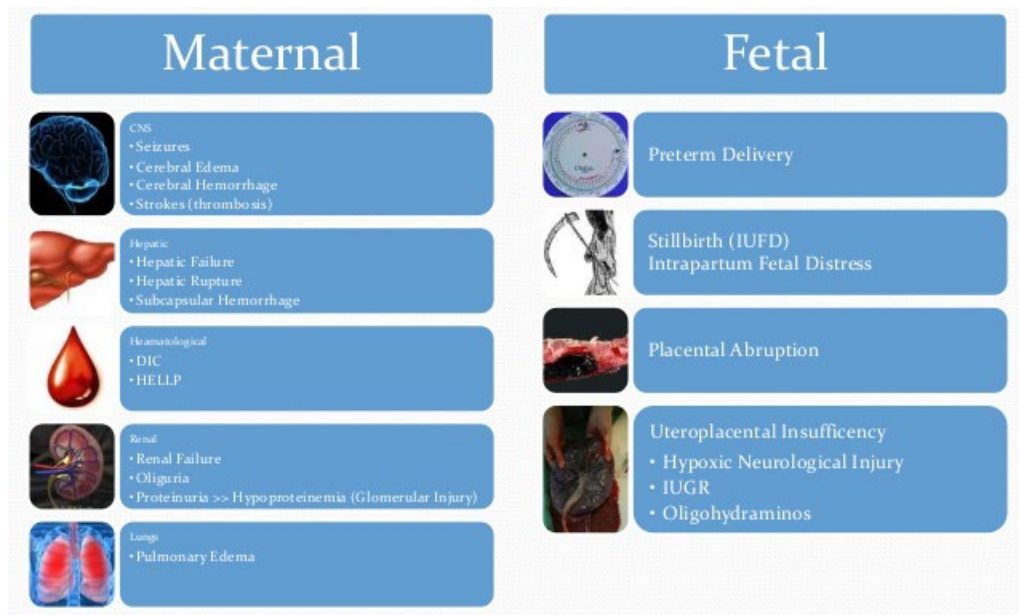
HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L	Platelets $\leq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
2		Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/L$ $\geq 50 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
3		Platelets $\leq 150 \cdot 10^9/L$ $\geq 100 \cdot 10^9/L$ AST or ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

HELLP sendromu sınıflamasında kullanılan temel sınıflamalar Mississippi ve Tenesse sınıflamalarıdır. Mississippi sınıflamasında HELLP sendromu trombosit sayısına göre 3 e ayrılmaktadır. Tenesse kriterlerinin 1 ya da 2 tanesi mevcutsa parsiyel HELLP sendromu, 3 parametre birden görülüyorsa komplet HELLP sendromu olarak adlandırılmaktadır (Tablo 3) [54].

Hastanın kliniği, gebelik haftası (utrasonografi ile ölçülen), Bishop skoru ve doğum eyleminin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, koagulasyon belirteçleri, ALT, AST, LDH, haptoglobulin ve ürogram tetkikleri mutlaka istenmelidir. Tansiyon ölçümü, USG muayenesi ve fetüsün iyilik durumunu değerlendiren testler (doppler muayenesi ve 12 kardiyotokografi) çok önemli bir yere sahiptir. Daha sonra hastanın kliniğine göre antihipertansif ilaçlar verilerek kan basıncı kontrolü sağlanması, intravenöz sıvı replasmanı yapılması ve magnezyum sülfat tedavisi verilerek konvulziyonların önlenmesi amaçlanmalıdır. Hastanın vital bulgularının takip edilmesi, ayrıca sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve takip edilmesi çok önemlidir [55].

2.2.8. Preeklampside Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları Şekil 9'da [56] anlatılmıştır.



Şekil 9: Preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar [56]

2.2.9. Preeklampsinin Öngörülmesi ve Önlenmesi

Hangi gebenin preeklampsi geliştireceğini tahmin etmek için çok sayıda biyokimyasal belirteç önerilmiştir. Bu biyokimyasal belirteçler genellikle preeklampsi ile ilişkili olarak rapor edilen spesifik patofizyolojik anormallikler temelinde seçilmiştir. Bu yüzden bu belirteçler plasental disfonksiyon, pıhtılaşma aktivasyonu, anjiyogenez ve sistemik inflamasyonun belirteçleridir. Bununla birlikte, bu belirteçlerin preeklampsiyi öngörmedeki güvenilirliğini değerlendirmek için yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları tutarsız olmuştur [57].

Bu hastalığın asetilsalisilik asit ve kalsiyum kullanımı ile insidansının azaldığı gözlemlenmiştir. Kalsiyum takviyesi (kalsiyum karbonat, 1.000-2.000 mg / gün) ve riskli durumlarda günlük küçük dozlarda (50-170 mg) asetilsalisilik asit kullanımının klinik uygulamada etkili olduğu düşünülmektedir. Şu an için kabul gören yaklaşım, preeklampsi geliştirme riski yüksek olan hastalara herhangi bir kontrendikasyon yoksa 16. gebelik haftasından önce başlamak üzere 100-150 mg düşük doz asetilsalisilik asit verilmesi şeklindedir. Mevcut kanıtlara dayanarak, düşük moleküler ağırlık heparin (enoksaparin 40 mg / gün) veya sodyum heparin (10.000 15.000 IU / gün) herhangi bir hasta grubunda preeklampsinin önlenmesi için endike değildir. Akut hipertansiyonda erken tedavi olarak; magnezyum sülfat kullanımı ve erken hastaneye yatış preeklampitik hamile kadınlarda ölüm oranını azaltmaya yönelik kavramlardır [58].

Preklampsiyi önlemek yada öngörmek için kesin kurallar yoktur fakat dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır [59];

- Preeklampsi öyküsü olan hastalarda detaylı anamnez almak,
- Her basvuran gebede potansiyel risk faktörlerini sorgulamak,
- DM, kr ht öyküsü olan, kr böbrek hastakığı olan, obez olan kadınları yakın takip etmek,
- İUGR (intra uterin gelişme geriliği) ,SGA, plasenta anomalisi yada her hani bir gebelik komplikasyonu olan hastayı preeklampsi açısından yakın takip etmek ,
- Bu durumları karşılayan ve klinik şüpheli her hastada detaylı fizik muayene, biyofiziksel ve biyokimyal markerların incelenmesi (kan

basıncı ölçümü, dopler ultrason, hemoglobin, platelet, proteinüri, mikroalbüminüri, ürik asit düzeyi, AST,ALT...) gerekir.

2.2.10. Preeklampsinin Yönetimi

Bugüne kadar preeklampsisi üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, doğum hariç kesin bir tedavi bulunamamıştır. Preeklampsisi maternal -fetal mortalite ve morbidite başlıca nedenidir. Ayrıca gebelik sonrasında anneler üzerinde olumsuz bir etkisi vardır.

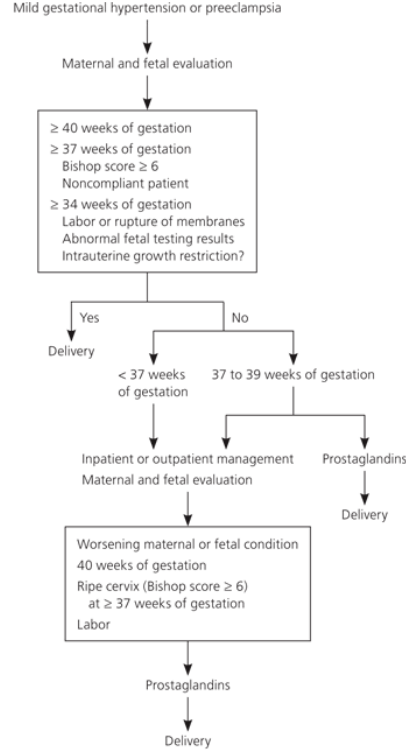
Tanı anındaki yaş ve preeklampsinin ciddiyetine göre yönetime karar verilmelidir. Doğum zamanı için maternal riskler ve preterm doğumla ilişkili fetal riskler dengelemelidir.

Uluslararası yönergeler şiddetli hipertansiyon için antihipertansif ilaçların uygulanmasını tavsiye eder. Bu tedavi, beyin kanaması ve eklampsisi gibi maternal komplikasyonları önlemede ciddi fayda sağlar. Bu ilaçlar arasında metildopa, hidralazin, beta blokerler, nifedipin ve asetilsalisilik asit bulunur [60].

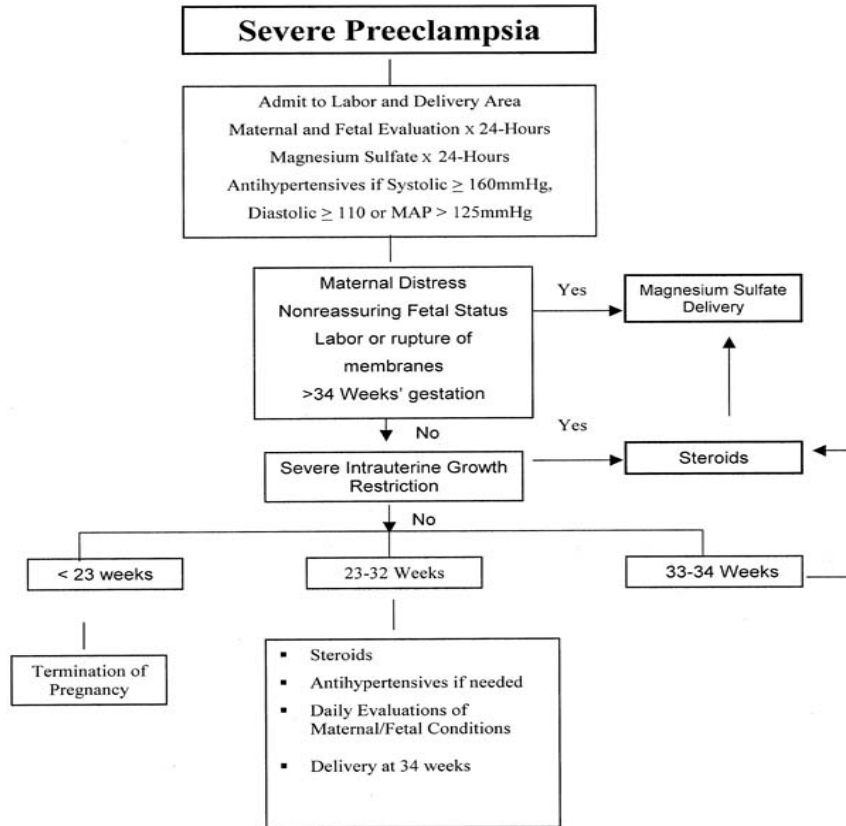
Metildopa a2- adrenerejik reseptör agonistidir, vazokonstriksiyonu engeller, antihipertansif tedavide ilk basamaktır. Bazı çalışmalar preeklampsiyi önlemek için asetilsalisilik asit ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin preeklampsiyi önlemede başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak, asetilsalisilik asit uygulaması için öngörülen standart bir dozaj yoktur. Tekrarlanan dozlarda her 15-30 dakikada bir nifedipin, intravenöz hidralazin veya labetalol, kadınların% 80'inde kan basıncı kontrol altında tutmaya yaramaktadır [59,60].

Kortikosteroid tedavisi HELLP sendromunun tedavisinde ve preeklampitik gebelikte solunum sıkıntısı sendromunu önler (Mao ve Chen, 2015). Ayrıca maternal mortalite ve morbiditeyi azaltır, azalan trombosit sayısını artırır. En çok kullanılan kortikosteroid; betametazondur, fetal akciğer olgunluğunu hızlandırır. 24 saat arayla 12 mg'lık 2 enjeksiyonluk bir dozajda betametazon uygulaması neonatal mortalite, hyalin membran hastalığı ve intraventriküler kanama riskini azaltır.

Magnezyum sülfat preeklampsiyi tedavi etmek için terapötik stratejilerin bir parçası olarak kullanılır. Magnezyum sülfat, nöbetleri önlemek için intravenöz olarak verilir. 24 saatlik magnezyum sülfat infüzyonu ve beraberinde betametazon tedavisi fetal akciğer maturasyonuna yardım eder [60].



Şekil 10: Hafif preeklampsinin yönetimi [85]



Şekil 11: Ağır preeklampsinin yönetimi [85]

2.3. Mikroalbüminüri

2.3.1. Mikroalbüminüri Tanımı

Mikroalbüminüri, diyabetik nefropatinin ve glomerüler filtrasyon hasarının bilinen bulguları arasında en erken olanıdır. Glomerüler bazal membranda albümin geçişine izin verecek kadar hasar görüldüğünün bir göstergesidir. Mikroalbüminüri düzeylerinin diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda; hem böbrek için hemde kardiyovasküler hastalıklar için önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Son zamanlarda, sadece diyabetik hastalar için değil, aynı zamanda diğer metabolik vakalarda da değerlendirme yapmak için mikroalbümin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır [61].

Mikroalbüminüri; standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 300 mg/24 saatin altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde (30 – 300 mg/ 24 saat) albüminin idrara çıkması olarak tanımlanır. Sonuç, ölçüm yöntemindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Klinik proteinüri ise albümin atılımının 300 mg /24 saat sınırının üzerinde olması şeklinde tarif edilir [62].

2.3.2. Mikroalbüminüri Fiziopatolojisi

Albüminin temel işlevleri, negatif yüklü yüzeyi ve koloidal yapısı ile plazma onkotik basıncını korumak, renal tübüler hücrelere beslenme sağlamak ve bir antioksidan görevi görmektir. Hepatositler, günlük olarak yaklaşık 10-15 g albümin üretir. Albümin kandan çıkar ve lenfatik sistem tarafından % 4,5 oranında yeniden emilir [62,63].

Glomerüler filtrasyon sisteminde albümin için birçok engel vardır. Fiziyolojik pH'ta, glomerüler kılcal duvar ve endotel hücreleri negatif yüklü olduklarından albümini iterler. Glomerüler taban zarı (GBM) gözenekli bir sistemdir, ancak normalde bu çıkışlar albüminin geçişine izin vermek için çok küçüktür. Ek olarak megalinkubulin kompleksi; nefrondaki, özellikle proksimal kıvrımlı tübüldeki albümini bozar. Altta yatan işlev, amino asitleri daha sonra kullanmak üzere korumaktır, ancak aynı zamanda albüminin geçişini kısıtlamanın başka bir yöntemidir.

Glomerüler bazal membranda filtrasyon bariyerinin işlevsizliği yoluyla albümin idrara salgılanabilir. Mevcut mikroalbüminüri tanımı, normal değerden daha büyük, ancak aynı zamanda geleneksel bir daldırma çubuğu ile tespit edilenden daha düşük bir idrar albümin miktarıdır [63].

2.3.3. Mikroalbüminüri ölçüm yöntemleri

Mikroalbüminüri taraması 3 şekilde yapılır [64];

- Günün ilk idrar örneğinde albumin/kreatinin oranı hesaplanması
- 24 saatlik idrarda total mikroalbümin düzeyi
- Gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanıp mikroalbumin çalışılması

Spot idrarda mikroalbüminüri, kreatininle düzeltilmiş

(mikroalbumin×1000/kreatinin) albuminüri (UACR) formülüne göre [65];

- 0-29mg/g arası normal,
- 30-300mg/g arası mikroalbuminüri, >300mg/g ise makroalbuminüri olarak değerlendirilir.

2.3.4. Mikroalbüminüri ve Diyabetik Nefropati

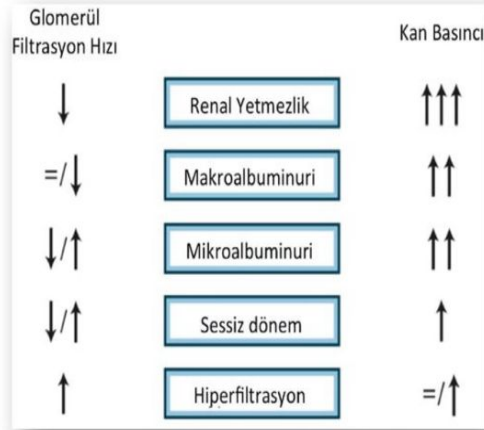
Diyabetik nefropati (DN)hem Tip 1 Diyabet hem de Tip 2 Diyabet olgularında görülebilir ve tanısı hemen her zaman klinik özelliklere dayanarak konulur. Tipik bir DN olgusunda başlangıçta asemptomatik albüminüri dönemi, daha sonra şiddeti giderek artan proteinüri, zaman içinde glomerül filtrasyon oranında azalma ve eşlik eden hipertansiyon görülür. Tarama testleri daha albuminüri döneminde DN'nin tespit edilmesi açısından önemlidir [66].

Mikrosirkülasyondaki değişiklikler sonucu filtrasyon bariyerindeki herhangi bir hasar glomerüler bazal membran elektriksel aktiviteyi bozar. Böylece GFR artar ve renal albümin atılımındaki artış, dejeneratif dönemdeki glomerüler kapiller negatif yük kaybı ile daha da artar. Sonuçta mikroalbüminüri gelişir. Mikroalbüminüri sınırının aşılması halinde de aşikar proteinüri ile birlikte değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelir [67].

Diyabette mikroalbüminürinin varlığı sadece nefropati ile değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistem, kan glukoz kontrolü, kan basıncı, lipid

anormallikleri, hemostatik anormallikleri, proliferatif retinopati, vasküler komplikasyonlar ve otonom nöropati ile de ilişkilidir [68].

Tip 1 Diyabet



Tip 2 Diyabet

- Hiperfiltrasyon
 - Görülmeyebilir
- Mikroalbuminuri
 - Tanı anında görülebilir
 - Komorbiditelere bağlı olabilir
 - Hipertansiyon
 - Kalp yetmezliği
 - Üriner enfeksiyon
 - Obstrüksiyon (BPH)
- Hipertansiyon
 - Tanı anında olabilir
 - Obezite
 - Metabolik Sendrom

Şekil 12: Diyabetik nefropatinin klinik seyri [84]

3. MATERYAL VE METOD

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (2020/383 sayı 03.12.2020 tarih) alındıktan sonra ; nicel prospektif ,kohort tipi çalışma şeklinde planlandı.

2020 yılı aralık ayı ile 2021 yılı haziran ayları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran toplam 40 pregestasyonel diyabet hastası gönüllü gebe çalışmaya dahil edildi.

18 ile 42 yaşları arasında; esansiyel hipertansiyon hastası olmayan, antihipertansif ilaç kullanmayan, kr. böbrek hastalığı olmayan , tekil gebeliği olan, pregestasyonel diyabetes mellitus olan, birinci trimester gebeler çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi.

Her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından koyulan pregestasyonel diabetüs mellütis tanısı onaylandı. Annenin gebelik yaşı, gebelik sayısı, daha önceki gebeliklerinin sonlanım şekli, gebelik haftası, hemoglobin A1c değeri, kullanılan antidiyabetik tedavi şekli kaydedildi. 1.trimester başvurusunda spot idrarda mikroalbuminüri testi yapıldı.

Hastaya gebelik ve diyabet takibi açısından danışmanlık verildi, ileri hafta takipleri açısından gebelikte diyabetes mellitus komplikasyonları ve preeklampsi hakkında bilgilendirilme yapıldı. 20 gebelik haftası ve sonrası takibinde tansiyon ölçümü, proteinüri miktarı ve spot idrarda protein / kreatinin oranı değerlendirildi. Ölçümler Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya labuatuarı tarafından yapıldı. Takipler tek hekim tarafından yapıldı.

Hastalar gebelikleri sonlanana kadar takip edildi; preeklampsi gelişimi, doğumun olduğu gebelik haftası, doğum şekli kaydedildi. Tüm veriler SPSS 13.0 programında kodlanarak girildi. Student-t test ve Ki-kare Testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Sınır değer belirleme için ROC curve analizi kullanıldı. Preeklampsi görülen ve görülmeyenlerin verileri karşılaştırıldı.

Preeklampsi tanısı;

- 20. gebelik haftasından sonra $\geq 140/90$ mmHg ölçülen kan basıncı ile beraber proeinüri (24 saatlik idrarda ≥ 300 mg , dipstick ile $\geq + 1$ proteinüri ya da spot idrarda protein/ kreatinin oranının ≥ 0.3 olması)

- Veya proteinüri olsun ya da olmasın end-organ fonksiyon bozukluklarının görülmesi
 - Veya 20.gebelik haftasından sonra en az 4 saat aralıklı 2 kez sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülen, öncesinde normotansif olan bir gebede aşağıdaki bulgulardan en az birinin bulunması;
- (a) Trombosit sayısının 1.1 mg / dL (97.2 mikromol / L) olması ,
- (b) Hastanın bazal serum kreatinin düzeyinin bilinen renal hastalık olmaksızın iki katına çıkması,
- (c) Transaminaz değerlerinin laboratuvar üst sınır değerinin 2 katına çıkması,
- (d) Pulmoner ödem,
- (e) Bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar görme (fotopsi) ve skotomalar(karanlık alanlar veya görme alanında boşluklar) görme,
- (f) Baş ağrısı varlığı kriterleri ile konulmuştur.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power(v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β =II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir.. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü ($d=0.365$) gözleneceği varsayılarak, en az 34 örneklem sayısı olması gerektiği saptanmıştır.

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

r	Yorum
0.00 — 0.19	Very weak
0.20 — 0.39	Weak
0.40 — 0.59	Moderate
0.60 — 0.79	Strong
0.80 — 1.00	Very strong

4. BULGULAR

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Mikroalbümin değerinin preeklampsi varlığını predikte etmesi ROC Analizi ile incelenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

Hastaların Yaş Ortalaması ve Gebelik Öyküleri

Çalışmaya yaş ortalaması $31,05 \pm 6,90$ yıl olan 40 hasta alınmıştır. Bunlardan 16'sı (%40) eski sezaryen, 16'sı (%40) primipar (ilk kez doğum yapan) ve 8'i (%20) ise multipar (daha önce normal doğum yapmış) hastalardır.

Çalışmaya katılan 10 hastada (%25) Tip 1 DM varken 30 hastada (%75) Tip 2 DM vardır.

Tablo 4: Hastaların gebelik öyküleri

		n	%
Yaş		31,05±6,90	32
Gebelik öyküsü	Eski cs	16	40
	Primipar	16	40
	Multipar	8	20
Diyabet tipi	Tip 1 DM	10	25
	Tip 2 DM	30	75

Hastaların 1.Trimester HBA1C Ortalaması

Hastaların 1.Trimesterde değerlendirilen HBA1C ortalaması $\%6,81 \pm 2,04$ olarak hesaplanmıştır. HBA1C<%5,7 (normoglisemik) olan 16 hasta (%40), HBA1C

%5,7-6,4 arasında olan (prediyabetik) 7 hasta (%17,50) ve HBA1C>%6,4 (diyabetik) olan 17 hasta (%42,50) vardır.

Tablo 5: Hastarın 1.Trimester HBA1C ortalaması

		n	%
1.Trimester HBA1C		6,81±2,04	6,15
HBA1C	<%5,7	16	40
	%5,7-6,4	7	17,50
	>%6,4	17	42,50

Hastaların 1.Trimester Spot İdrarda Mikroalbuminüri Ortalaması

1.Trimester spot idrarda mikroalbumin ortalaması 126,47±504,52 mg/L olarak hesaplanmıştır. 27 hasta (%67,50) normoalbuminürik, 12 hasta (%30) mikroalbuminürik ve 1 hasta (%2,50) makroalbuminüriktir. Sonuç olarak; mikroalbumin pozitifliği olan 13 hasta (%32,50) vardır.

Tablo 6. Hastaların 1.trimester spot idrarda mikroalbuminüri ortalaması

		n	%
1. Trimester spot idrarda mikroalbumin		126,47±504,52	17,00
Mikroalbumin(mg/L)	Normo albuminurik	27	67,50
	Mikroalbuminurik	12	30
	Makroalbuminurik	1	2,50
Mikroalbumin(mg/L)	Negatif	27	67,50
	Pozitif	13	32,50

Hastaların Son Dönem Spot İdrada Protein/Kreatinin(PR/KR)

Ortalaması

Hastaların son dönem spot idrarda PR/KR oranı ortalaması 0,84±1,91 olarak bulunmuştur. PR/KR oranı <0,3 olan 22 hasta (%55) varken PR/KR oranı >0,3 olan 18 hasta (%45) vardır.

Tablo 7 : Hastaların 1.trimester spot idrarda mikroalbüminüri ortalaması

		n	%
Son dönem spot idrarda PR/KR Oranı		0,84±1,91	27
PR/KR	<0,3	22	55
	>0,3	18	45

Hastaların Gebeliklerinin Sonlanma Şekli ve Komplikasyon Durumu ile İlgili Genel Sonuçlar

Çalışmaya katılan 40 hastadan preeklampsi tanısı alan 10 hasta (%25) vardır. Bu hastalardan 2 tanesi şiddetli preeklampsi tanısı almıştır. Ayrıca 2 hastada son dönemde izole tansiyon yüksekliği gelişmiştir.

Hastalardan 20 tanesinde (%50) komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonların arasında; makrozomi, erken membran rüptürü, polihidramnios, oligohidramnios, SGA, erken gebelik sonlanması, preeklampsi, izole tansiyon yüksekliği, plasenta circumvallate, diyabetik ketoasidoz, fetal distress sendromu vardır.

Hastalarda gebeliğin sonlandığı hafta ortalama 36,12±3,41 haftadır. 18 hastada (%45) erken doğum (preterm) meydana gelmiştir. Erken doğum için 37 hafta öncesi doğum zamanı baz alınmıştır.

Doğum zamanı; erken preterm olan 7 hasta (%17,50) (34 haftadan küçük), geç preterm olan 11 hasta (%27,50) (34 ile 37 hafta arası), erken term olan 17 hasta (%42,50) (37 ile 39 hafta arası), term olan 5 hasta (%12,50) (39 ile 41 hafta arası) vardır.

Gebeliğin sonlanma şekli; normal vaginal doğum olan 17 hasta (%42,50), sezaryen olan 23 hasta (%57,50) vardır.

Tablo 8: Hastaların gebeliklerinin sonlanma şekli ve komplikasyon durumu ile ilgili genel sonuçlar

		n	%
Preeklampsia	Yok	30	75
	Var	10	25
Ek komplikasyon	Yok	20	50
	Var	20	50
Gebeliğin sonlandığı hafta		36,12±3,41	37,50
Erken doğum	Yok	22	55
	Var	18	45
Doğum zamanı	Erken Preterm	7	17
	Geç Preterm	11	27
	Erken Term	17	42
	Term	5	12
Gebeliğin sonlanma şekli	NVD	17	42
	CS	23	57

Hastalarda EMR (Erken Membren Ruptürü) (PPROM) Gelişme Oranı

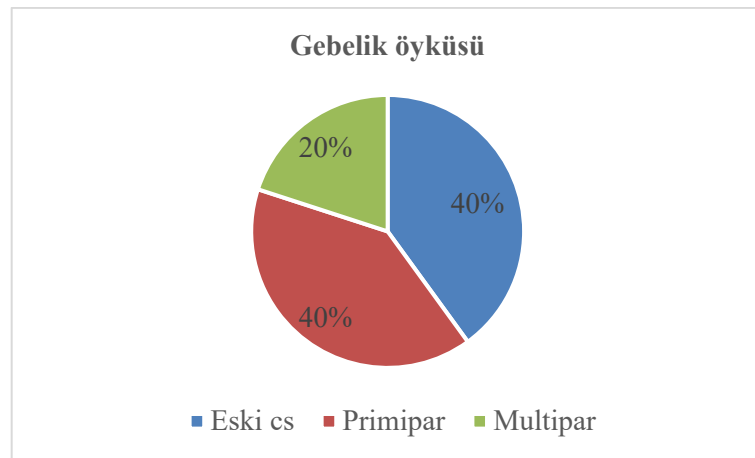
Çalışmaya katılan 40 hastadan; 3 tanesinde (%7,50) makrozomi, 2 hastada (%5) polihidramnios, 2 hastada (%5) SGA ve 2 hastada (%5) izole tansiyon yüksekliği, 1 hastada (%2,50) diyabetik ketoasidoz, 1 hastada fetal distress sendromu, 1 hastada oligohidramnios, 1 hastada plasenta circumvallate ve 1 hastada polihidramnios+makrozomi vardır. Ayrıca 5 hastada (%12,50) PPRM gelişti. Bunlardan 1 tanesi (%20) 24 hafta altında, 2 tanesi (%40) 24-32 hafta arasında ve 2 tanesi (%40) 32-37 hafta arasında gelişmiştir.

Tablo 9. Hastaların gebeliklerinin sonlanma şekli ve komplikasyon durumu ile ilgili genel sonuçlar

	n	%
Makrozomi	3	7
Polihidramnios	2	5
SGA	2	5
Tansiyon yüksekliği	2	5
Diyabetik ketoasidoz	1	2,50
Fetal sitress sendromu	1	2,50
Oligohidramnios	1	2,50
Plasenta circumvallate	1	2,50
Polihidramnios+makrozomi	1	2,50
PPROM 28W-Polihidramnios	1	2,50
PPROM 30W	1	2,50
PPROM 33W4D	1	2,50
PPROM 35W	1	2,50
PPROM-20W	1	2,50
Renal agenezi	1	2,50
Toplam	20	50

Hastaların Gebelik Öyküsü ve Primer Sezaryen Oranı

Hastaların 16 tanesinin (%40) eski sezaryen öyküsü bulunmaktadır, 24 tanesi (%60) ise daha önce sezaryen geçirmemiş (multipar +primipar) hastalardır.



Şekil 13: Hastaların gebelik öyküleri

Daha önce sezaryen gecirmemiş; 8 tane multipar hastanın 3 tanesi (%37,50), 16 tane primipar hastanın 4 tanesi (%25) sezaryen olmuştur. Yani 24 hastadan 7 tanesi (%29,17) primer sezaryen olmuştur.

Toplam 24 tane sezaryenin 7 tanesi (%29,17) primer sezaryendir.

Bu hastalardan; 1 tanesi makat geliş nedeni ile, 2 tanesi makrazomi nedeniyle, 1 tanesi plasental anomali nedeniyle (p.circumvallate -*36 .hafta), 1 tane isteğe bağlı-dış merkezde 2 tane preeklampsi nedeniyle (32 hafta -31 hafta) sezaryen olmuştur.

Tablo 10: Hastaların primer sezaryen oranı

		n	%	CS	
Gebelik öyküsü	Eski cs	16	40	n	%
	Primipar	16	40	4	25
	Multipar	8	20	3	37

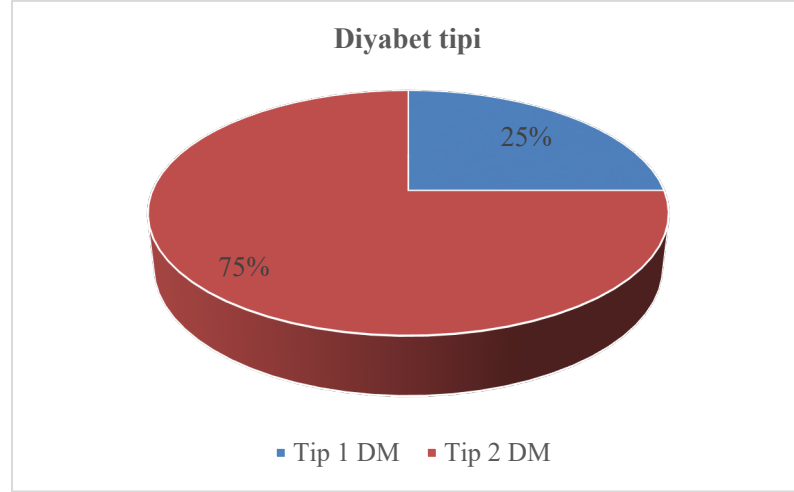
Hastaların Tip1 ve Tip 2 DM Oranları

Çalışmaya katılan 10 hastada (%25) Tip1 DM, 30 hastada Tip2 DM vardır.

Tip 1 DM olanların; 9 tanesinin (%90) hba1c'si diyabetik (>6,4), 1 tanesinin (%10) <5,7'dir. Tip 2 DM olanların; 7 tanesinin (%23,33) hba1c'si prediyabetik (5,7-6,4 arası, 8 tanesi (%26,67) diyabetik (>6,4), 15 tanesi (%50) <5,7'dir.

Tablo 11: Hastaların tip 1 –tip2 DM oranı ve hba1c yüzdesi

	Diyabet tipi		HBA1C		
	n	%	<%5,7	%5,7-6,4	>%6,4
Tip 1 DM	10	25	1 (%10)	0	9 (%90)
Tip 2 DM	30	75	15 (%50)	7 (%23,33)	8 (%26,67)



Şekil 14: TİP1-TİP 2 DM Oranı

Gebeliklerin Sonlanma Zamanları

Doğum zamanı; 24-34 hafta arası olan (erken preterm) 7 hasta (%17,50), 34-37 hafta arası olan (geç preterm) 11 hasta (%27,50), 37-39 hafta arası olan (erken term) 17 hasta (%42,50), 39-41 hafta arası olan (term) 5 hasta (%12,50) vardır.

Tablo 12: Gebeliğin sonlanma zamanı yüzdesi

		n	%
Doğum zamanı	Erken Preterm	7	17,50
	Geç Preterm	11	27,50
	Erken Term	17	42,50
	Term	5	12,50

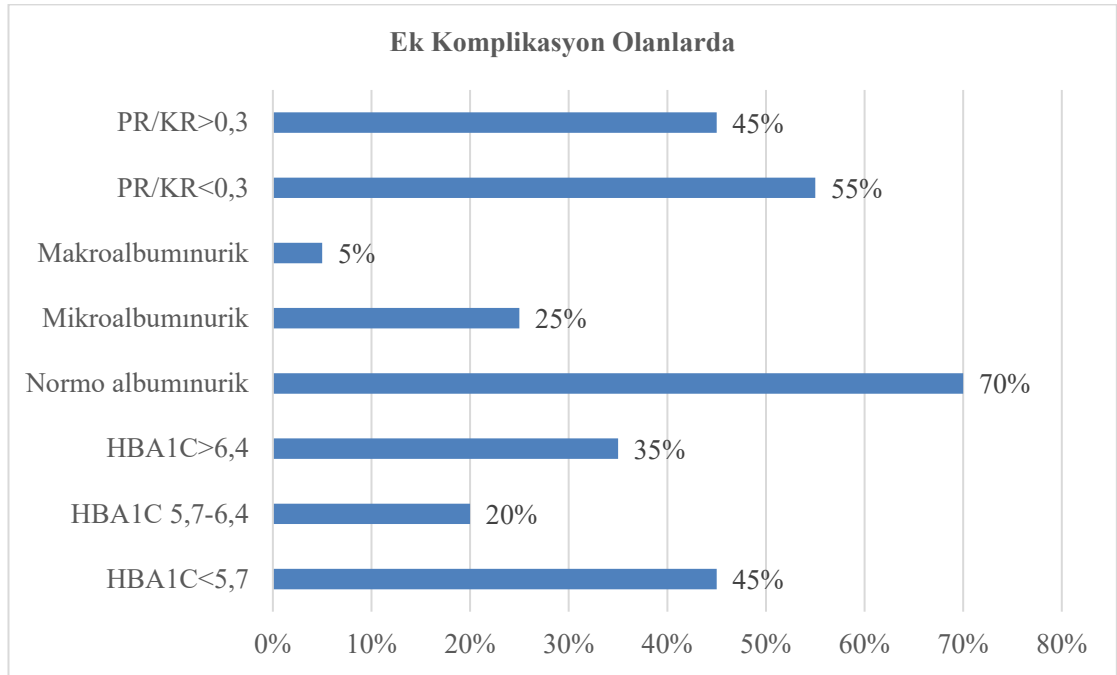
Hastalarda Ek Komplikasyon Gelişme Oranı

Ek komplikasyon gelişen 20 hastanın 7'si (%35) diyabet, 4'ü (%20) prediyabetik, 9'unun (%45) HBA1C<%5,7'dir.

Yine ek komplikasyon gelişen hastaların; 14'ü (%70) normoalbuminürik, 5'i (%25) mikroalbumin, 1'i (%5) makroalbuminüriktir. Bu hastalardan 9'unun (%45) spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitif, 11'inin ise negatif (%55) idi.

Tablo 13: Gebeliğin sonlanma zamanı yüzdesi

Ek komplikasyon Var		n	%
HBA1C	<5,7	9	(45,00)
	5,7-6,4	4	(20,00)
	>6,4	7	(35,00)
Mikroalbumin	Normo albuminurik	14	(70,00)
	Mikroalbuminurik	5	(25,00)
	Makroalbuminurik	1	(5,00)
PR/KR	<0,3	11	(55,00)
	>0,3	9	(45,00)



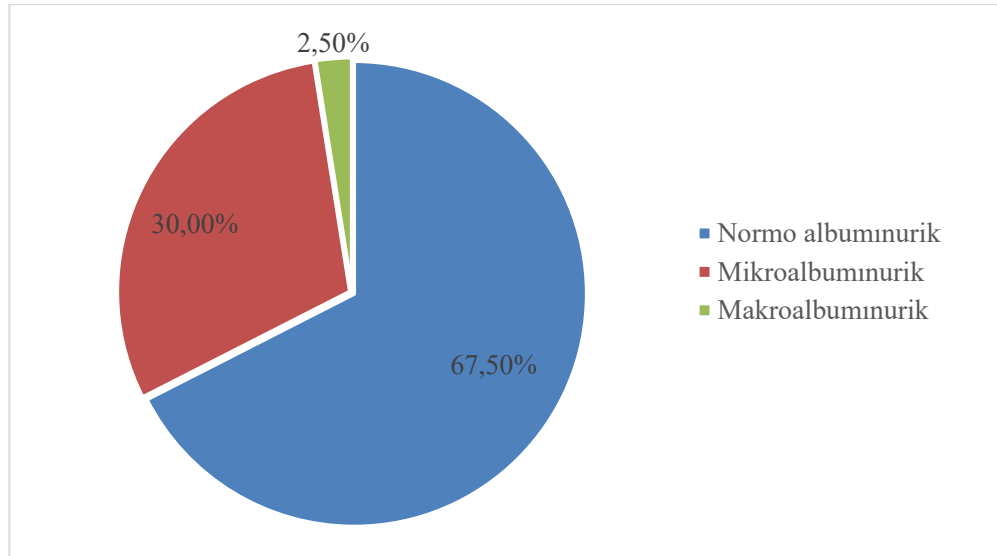
Şekil 15: Ek komplikasyon gelişen hastalar

Hastaların Spot İdrarda Mikroalbumin Değerleri

Hastaların; 27'si (%67,50) normo albüminürik (<30 mg), 12'si (%30,00) mikroalbüminürik (30-300 mg), 1'i (2,50) makroalbüminüriktir (>300 mg).

Tablo 14: Hastaların Spot İdrarda Mikroalbumin Değerleri

		n	%
Mikroalbumin	Normoalbuminurik	27	67,50
	Mikroalbuminurik	12	30
	Makroalbuminurik	1	2,50



Şekil 16: Hastaların Spot İdrarda Mikroalbumin Değerleri

Mikroalbümin pozitif olan 13 hastanın 5'i (%38,46) tip1 DM, 8'i (%61,54) tip 2 DM'dir. 6 hastanın (%46,15) hba1c'si <%5,7, 1 hasta (%7,69) prediyabetik (hba1c %5,7-6,4 arası) ve 6 hasta (%46,15) diyabetiktir (hba1c >%6,4).

Mikroalbümin pozitif olan hastalardan spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitif olan 9 hasta (%69,23) vardır. Mikroalbüminüri pozitif olan hastaların 5'inde (%38,46) preeklampsi gelişmiştir. Mikroalbumin pozitif olup preeklampsi gelişen 5 hastanın hepsinde spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitifdir.

Tablo 15: Hastaların spot idrarda mikroalbumin değerleri

Mikroalbumin Pozitif		n	%
Diyabet tipi	Tip 1 DM	5	38,46
	Tip 2 DM	8	61,54
HBA1C	<5,7	6	46,15
	5,7-6,4	1	7,69
	>6,4	6	46,15
PR/KR	<0,3	4	30,77
	>0,3	9	69,23
Preeklampsi		5	38,46
PR/KR>0,3		5	100

Spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda PR/KR oranı pozitifliği ile preeklampsi varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre preeklampsi varlığı ile mikroalbumin pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmazken, spot idrarda PR/KR oranı pozitif olanlarda preeklampsi oranı daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 16: Spot idrarda mikroalbumin ve spot idrarda PR/KR pozitifliği ile preeklampsi varlığı arasındaki ilişki

		Preeklampsi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Mikroalbumin	Negatif	22	81,48	5	18,52	0,172
	Pozitif	8	61,54	5	38,46	
PR/KR	<0,3	21	95,45)	1	4,55	0,001
	>0,3	9	50,00	9	50	

PR/KR oranı pozitifliği ile mikroalbumin pozitifliği, preeklampsi ve erken doğum oranları karşılaştırılmıştır. Buna göre PR/KR oranı pozitif olanlarda mikroalbuminin pozitif oranı daha yüksektir. Benzer şekilde spot idrada PR/KR oranı pozitif olanlarda preeklampsi oranı da daha yüksektir. Spot idrarda PR/KR oranı pozitifliği ile erken doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 17: PR/KR oranı pozitifliği ile mikroalbümin pozitifliği, preeklampsi ve erken doğum oranları

		PR/KR <0,3		PR/KR >0,3		
		n	%	n	%	
Mikroalbumin	Negatif	18	81,82	9	50	0,033
	Pozitif	4	18,18	9	50	
Preeklampsi	Yok	21	95,45	9	50	0,001
	Var	1	4,55	9	50	
Erken doğum	Yok	14	63,64	8	44,44	0,225
	Var	8	36,36	10	55,56	

Mikroalbümin pozitifliği ile diyabet tipi, HbA1C, PR/KR oranı pozitifliği, preeklampsi varlığı ve ek komplikasyon oranı karşılaştırılmıştır. Buna göre mikroalbümin pozitif olanlarda spot idrarda PR/KR oranı pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Mikroalbümin pozitifliği ile diyabet tipi, HbA1C, preeklampsi varlığı ve ek komplikasyon oranı arasında anlamlı ilişki yoktur.

Tablo 18: Mikroalbumin pozitifliği ile Diyabet tipi, HbA1C, PR/KR pozitifliği, Preeklampsi varlığı ve Ek komplikasyon oranı

		Mikroalbumin				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
Diyabet tipi	Tip 1 DM	5	18,52	5	38,46	0,172
	Tip 2 DM	22	81,48	8	61,54	
HBA1C	<5,7	10	37,04	6	46,15	0,522
	5,7-6,4	6	22,22	1	7,69	
	>6,4	11	40,74	6	46,15	
PR/KR oranı	<0,3	18	66,67	4	30,77	0,033
	>0,3	9	33,33	9	69,23	
Preeklampsi	Yok	22	81,48	8	61,54	0,172
	Var	5	18,52	5	38,46	
Ek komplikasyon	Yok	13	48,15	7	53,85	0,736
	Var	14	51,85	6	46,15	

Preeklampsi varlığı ile yaş, erken doğum oranı, gebeliğin sonlanma şekli, HbA1C, mikroalbümin pozitifliği ve spot idrarda PR/KR pozitifliği karşılaştırılmıştır. Preeklampsi olanlarda preeklampsi olmayanlara kıyasla erken doğum oranı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır(p:0,010). Ayrıca preeklampsi olanlar; preeklampsi olmayanlar ile kıyaslandığında hba1c'nin daha çok prediyabetik seviyede olduğu izlenmiştir (p:0,003).

PR/KR pozitif oranı da preeklampsi olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Preeklampsi varlığı ile yaş, gebeliğin sonlanma şekli ve mikroalbümin pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 193: Preeklampsi varlığı ile yaş, erken doğum oranı,HbA1C, mikroalbümin ve PR/KR pozitifliği ilişkisi 4

		Preeklampsi				p ¹
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Yaş		31,10±6,10	32,50	30,90±9,28	30,00	0,975 ²
Erken doğum	Yok	20	66,67	2	20	0,010
	Var	10	33,33	8	80	
Gebeliğin sonlanma şekli	NVD	15	50	2	20	0,097
	CS	15	50	8	80	
HbA1C	<5,7	12	40	4	40	0,003
	5,7-6,4	2	6,67	5	50	
	>6,4	16	53,33	1	10	
Mikroalbumin	Negatif	22	73,33	5	50	0,172
	Pozitif	8	26,67	5	50	
PR/KR	<0,3	21	70	1	10	0,001
	>0,3	9	30	9	90	

HbA1C oranı ile diyabet tipi, mikroalbümin pozitifliği, preeklampsi varlığı, erken doğum oranı ve gebeliğin sonlanma şekli karşılaştırılmıştır. Buna göre HbA1C>%6,4 olanlarda Tip 2 DM oranı diğerlerine göre daha düşüktür. Benzer şekilde HbA1C>%6,4 olanlarda preeklampsi oranı da diğerlerine göre daha

düşüktür. HbA1C ile mikroalbumin pozitifliği, erken doğum oranı ve gebeliğin sonlanma şekli arasında anlamlı ilişki yoktur.

Tablo 20: Hba1c oranı ile Mikroalbumin pozitifliği, Preeklampsi varlığı, Erken doğum oranı ve Gebeliğin sonlanma şekli karşılaştırılması

		HBA1C <5,7		HBA1C 5,7-6,4		HBA1C >6,4		p
		n	%	n	%	n	%	
Diyabet tipi	Tip 1 DM	1	6,25	0	00	9	52,94	0,002
	Tip 2 DM	15	93,75	7	100	8	47	
Mikroalbumin	Negatif	10	62,50	6	85,71	11	64,71	0,522
	Pozitif	6	37,50	1	14,29	6	35,2	
Preeklampsi	Yok	12	75,00	2	28,57	16	94,12	0,003
	Var	4	25,00	5	71,43	1	5,88	
Erken doğum	Yok	9	56,25	3	42,86	10	58,82	0,768
	Var	7	43,75	4	57,14	7	41,18	
Gebeliğin sonlanma şekli	NVD	5	31,25	2	28,57	10	58,82	0,198
	CS	11	68,75	5	71,43	7	41,18	

Diyabet tipi ile HBA1C, mikroalbumin pozitifliği, PR/KR pozitifliği, preeklampsi varlığı ve ek komplikasyon oranı karşılaştırılmıştır. Buna göre Tip 2 DM olanlarda HBA1C> 6,4 oranı Tip 1 DM olanlara göre daha düşüktür. Diyabet tipi ile mikroalbumin pozitifliği, PR/KR oranı pozitifliği, preeklampsi varlığı ve ek komplikasyon oranı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

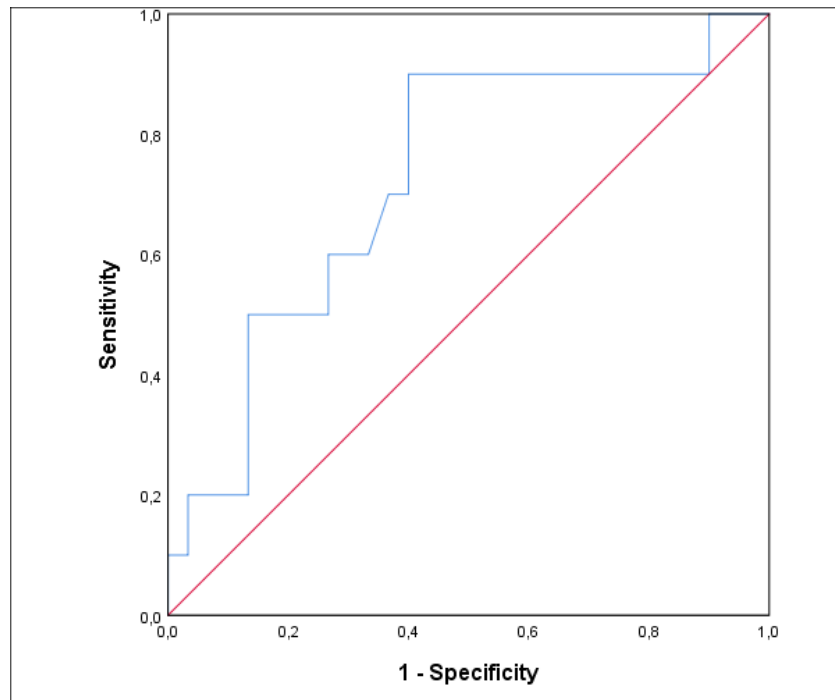
Tablo 5: Diyabet tipi ile Mikroalbumin pozitifliği, PR/KR pozitifliği, Preeklampsi

		Tip 1 DM		Tip 2 DM		p
		n	%	n	%	
HBA1C	<5,7	1	10	15	50	0,002
	5,7-6,4	0	0	7	23,33	
	>6,4	9	90	8	26,67	
Mikroalbumin	Negatif	5	50	22	73,33	0,172
	Pozitif	5	50	8	26,67	
PR/KR	<0,3	4	40	18	60	0,271
	>0,3	6	60	12	40	
Preeklampsi	Yok	8	80	22	73,33	0,673
	Var	2	20	8	26,67	
Ek komplikasyon	Yok	4	40	16	53,33	0,465
	Var	6	60	14	46,67	

Mikroalbumin değerinin preeklampsi varlığını predikte etmesi incelenmiştir. Cut-off 14,5 alındığında %90 sensitivite, %60 spesifite, %42,86 PPD ve %94,74 NPD elde edilmiştir.

Tablo 22: Mikroalbuminirivarlığının preeklampsi için spesifitesi ve sensitivitesi 6

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD	PD
				Alt sınır	Üst sınır				
Mikroalbumin>14,5	0,725	0,094	0,035	0,541	0,909	90	60	42,86	94,74



5. TARTIŞMA

Pregestasyonel Diyabetin Perinatal Sonuçları

"Pregestasyonel diyabet" terimi, gebelikten önce teşhis edilen tip 1 veya tip 2 diyabeti ifade eder. Pregestasyonel diyabet, tüm gebeliklerin yaklaşık %1 ile 2'sini komplike hale getirir ve gebelikte diyabetin %13 ila 21'ini oluşturur, geri kalanı gestasyonel diyabete bağlıdır.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli gebe hastaların oranı, bu bozuklukların belirli popülasyondaki prevalansını yansıtır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet oranları artıyor gibi görünse de çoğu popülasyonda tip 2 diyabet tip 1 diyabetten daha yaygındır [69].

Tip 1 ve tip 2 diyabet; konjenital malformasyonlar, düşük, erken doğum, preeklampsi, makrozomi ve perinatal mortalite dahil olmak üzere maternal ve fetal olumsuz sonuçlar açısından önemli ölçüde yüksek risk taşır. Hiperglisemi, bu risklerin birincil nedenidir [70]. Literatürdeki çalışmalar, perikonsepsiyonel dönemde ve hamilelik sırasında sıkı glisemik kontrolün daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu defalarca göstermiştir.

Dalal ve arkadaşları tarafından İrlanda (Dublin) 'da yapılan bir çalışmada, gebelik öncesi diyabeti olan 174 gebenin perinatal sonuçları gözlenmiştir. Çalışmaya katılan 50 kadında tip 2 diyabet, 124 tip 1 diyabet vardı. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ortalama HbA1c 4.55 mmol/mol iken ve tip 1 diabetes mellitusta 5,63 mmol/mol olarak izlenmiştir. 79 kadın sezaryen (CS) ile doğum, 40 normal vajinal doğum ve 13 müdehaleli vajinal doğum yaparak gebeliğini sonlandırmıştır. İntrauterin fetal ölüm gerçekleşen 6 kayıtlı vaka vardır. Preeklampsi oranı T2 dm 'ye kıyasla T1 dm' de neredeyse iki katı kadar (%10,5'e karşı %5,4) raporlanmıştır. Konjenital anomaliler T1 dm tanılı hastalarda T2 dm' ye oranla daha yüksek (%6.3'e karşı %2.7). Fetal makrozomi oranı % 7 olarak sonuçlanmıştır [72].

Riskin ve arkadaşları pregestasyonel diyabetin (PGDM) fetal ve maternal sonuçlarını görmeyi amaçlayan tek merkezli, retrospektif bir vaka-kontrol çalışması yürütmüştür. Pregestasyonel diyabetli annelerde preeklampsi, çoğul gebelik ve erken doğum oranları kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak sonuçlanmıştır. Yine PGDM'li annelerde, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek intrauterin fetal

ölüm (%4,3), konjenital anomali (%12,8) ve gestasyonel yaşa göre küçük yenidoğan (%10,6) oranları, yüksek preterm veya sezaryen doğum oranları gözlenmiştir [71].

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bu çalışmada 40 pregestasyonel diyabetik gebenin perinatal sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların 1.Trimesterde değerlendirilen HBA1C ortalaması $6,81 \pm 2,04$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan bu çalışmada toplam 23 (%57,5) tane sezaryen, 17 (%42,5) tane normal doğum meydana gelmiştir. Toplam 23 tane sezaryenin 7 tanesi (%30,43) primer sezaryendir. Çalışmaya katılan 40 hastadan preeklampsisi tanısı alan 10 hasta (%25) vardır. Gebeliği erken preterm olarak sonlanan 7 hasta (%17,50), geç preterm olarak sonlanan 11 hasta (%27,50) raporlanmıştır.

Çalışmaya katılan 40 hastadan; 3 tanesinde (%7,50) makrozomi, 2 hastada (%5) polihidramnios, 2 hastada SGA ve 2 hastada izole tansiyon yüksekliği, 1 hastada (%2,50) diyabetik ketoasidoz, 1 hastada fetal distress sendromu, 1 hastada oligohidramnios, 1 hastada plasenta circumvallate ve 1 hastada polihidramnios+makrozomi vardır. Ayrıca 5 hastada (%12,50) PPRM gelişmiştir.

Çalışmamıza kliniğimizde takip ettiğimiz 40 pregestasyonel diyabet tanılı gebe dahil edildi. 40 tane gebeden 10 (%25) tanesi takibi sırasında preeklampsisi tanısı aldı. 40 gebe doğuma kadar takip edildi. Hem preeklampsisi hem pregestasyonel diyabet açısından perinatal sonuçlar kaydedildi. Preeklampsisi olanlarda diğer preeklampsisi olmayan hastalara kıyasla erken doğum oranı yüksekliği anlamlı bulundu ($p:0,010$).

Bu çalışma diğer çalışmalara benzer oranlarda fetal ve maternal komplikasyonla sonuçlanmıştır. Çalışma; komplikasyonların önüne geçilebilmesi açısından glisemik düzeyin terapötik değeri belirlenecek şekilde genişletilmelidir ve hasta sayısı artırılmalıdır.

Preeklampsisi-Pregestasyonel Diyabet İlişkisi

Preeklampsisi, gebeliğin hipertansif bir bozukluğudur. Dünya çapındaki gebeliklerin %2 ila %8'ini etkiler. Maternal – perinatal morbidite ve mortaliteye neden olur. ABD'de 2011 ve 2015 yılları arasında yaklaşık 3.000 gebelik ile ilişkili ölümün 212'si (%7) için gebeliğin hipertansif hastalıkları suçlanmıştır [72].

Farklı popülasyonlarda görülen farklı preeklampsi oranlarının sebebi; coğrafi, sosyal, ekonomik ve ırksal farklılıklardır. Preeklampsi; tüm dünyada anne ölümünün ikinci önde gelen nedenidir. Düşük-orta gelirli ülkeler arasında en az %16' ı, Latin Amerika'daki bazı ülkelerde %25'ten fazla görülme oranına sahiptir [73].

Proteinüri, preeklampsinin önemli bir bileşenidir. 24 saatlik idrarda protein ölçümü, proteinürinin saptanması için geleneksel standart yöntemdir. Çok zaman alıcıdır. Alternatif olarak, spot idrarda proteini/kreatinin (PR/KR) oranı kullanımının preeklampsi için prediktif olduğuna dair literatürde çok sayıda çalışma vardır [74].

Demirci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; preeklampsi tanı ölçütlerini karşılayan 211 gebe çalışma grubunu, 53 gebe ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Spot idrar örneklerindeki PR/KR oranı ile 24 saatlik idrarda protein atılımı arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi kullanılarak incelenmiştir. PR/KR oranı, 1 gramın üzerindeki proteinüriyi saptamak için tanı için oldukça öngörücü görülmüş ve preeklampitik hastalarda tedaviyi geciktirmemek için hızlı bir alternatif test olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır [75].

Bizim yaptığımız bu çalışma çalışmaya katılan 40 PGDM gebenin 10 tanesinde spot idrarda PR/KR oranı pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuç preeklampsi ve spot idrarda PR/KR oranı pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p.0,001) .

Hipertansif bozuklukların gelişimi için pregestasyonel diyabet başlı başına önemli bir risk faktörüdür, özellikle erken gebelikte preeklampsi açısından korunmaya dikkat edilmelidir. Ana risk faktörleri; önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon gebelik öncesi diyabet, gebelik öncesi yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve yardımcı üreme teknolojileri olarak sıralanabilir [76].

Tip 1 diyabetli kadınlarda; nulli parite, erken gebelikte yada gebelik öncesinde albüminüri, aşikar nefropati veya kronik hipertansiyon varlığında preeklampsi oranının arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle diyabetik nefropatili kadınlarda risk oranı üç kattan fazla olarak tespit edilmiştir [77].

Tip 2 diyabetli kadınlarda gebelikler günümüzde hızla artmaktadır ve en büyük risk faktörü olarak yüksek vücut –kitle indeksi üst basamaklara yükselmiştir. Aynı zamanda Tip 2 diyabetli gebelerde hipertansif bozuklukların başında yüksek

diyastolik kan basıncının olduğu izlenmiştir [78]. Literatürde pregestasyonel diyabetin preeklampsi açısından sonuçlarını inceleyen çeşitli çalışmalarda anlamlı sonuçlar çıkmıştır.

2018 yılında Opperman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pregestasyonel diyabetli kadınlarda preeklampsi (PE) için risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif kohort çalışması yapılmıştır. 206 PGDM kadının 62'sinde preeklampsi teşhisi konmuştur (%30). Pregestasyonel diyabetli kadınlarda. İlk trimesterde %1'lik bir hb A1c artışının PE'yi yükselttiği ve %37 lik risk artışına sebep olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda olduğu gibi tip 1 diyabetin, tip 2'ye kıyasla iki kat daha yüksek risk oluşturduğu izlenmiştir [78].

Jarah ve arkadaşları tarafından Bangladeş’de yapılan prospektif bir çalışmada preeklampsi için pregestasyonel diyabetin risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya 351 hasta katılmıştır. Bu çalışmada gebelik öncesi diyabetik hastalarda preeklampsinin genel gelişme oranının yüzde 22.6 olduğunu ortaya koyulmuştur. Gebelik öncesi diyabet gelişen ve diyabeti olmayanlarda preeklampsi prevalansı %25,5 ve %19,6 olarak sonuçlanmıştır [79].

Ümraniye eğitim ve araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde yapılan bu çalışmaya yaş ortalaması 31,0 olan 40 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan 10 hastada (%25) Tip 1 DM varken 30 hastada (%75) Tip 2 DM vardır. Çalışmaya katılan 40 hastadan preeklampsi tanısı alan 10 hasta (%25) vardır. Bu hastalardan 2 tanesi şiddetli preeklampsi tanısı almıştır. Ayrıca 2 hastada son dönemde izole tansiyon yüksekliği gelişmiştir. TİP 1 DM hastası olan 10 kadından 2 tanesi (%20), TİP 2 DM hastası olan 30 kadından 8inde (%26) preeklampsi gelişmiştir. T ip1- Tip 2 dm ve preeklampsi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış, çalışma vaka sayısı nedeniyle anlamlılık açısından kısıtlı kalmıştır.

Pregestasyonel diyabet ve PE arasındaki ilişki bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Preeklampsi, diyabetli kadınlarda genel popülasyona göre 4 kat daha fazladır. Tip1 DM hastalığına sahip kadınlarda gebelikte hipertansif bozuklukların insidansı %9'dan %56'ya kadar artış göstermiştir [80].

Proteinüri klasik olarak preeklampsi ve eklampsi tanısında önemli bir bulgu olmuştur. Bununla birlikte, proteinüriyi saptamaya yönelik geleneksel ölçüm çubuğu

yöntemleri, albüminin idrarla atılımında minimum yükselmeyi saptamada başarısız olmuştur. Bunun yerine 24 satlık idrarda albümin ölçümü yada spot idrarda albümin düzeyi incelenmiştir. Albümin ölçümlerinin sonucu normoalbüminüri, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri olarak sınıflandırılmıştır. Mikroalbüminüri, idrarda albümin atılımında subklinik yükselmeyi ifade etmektedir [81].

2015 yılında Mısır'da Abou Senna ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 110 gebe çalışmaya dahil edilerek erken dönem mikroalbüminüri ve preeklampsisi arasındaki ilişki çalışılmıştır. Mikroalbüminüri preeklampsisi açısından yüksek risk grubunda daha sık görülmesine rağmen her iki grup arasındaki fark anlamlı olarak sonuçlanmamıştır. Sebep olarak her iki gruptaki vaka sayısının sınırlı olması suçlanmıştır [82].

Olayemi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 100 normotansif Nijeryalı hamile kadında üriner mikroalbümin atılımı üzerinde çalışmış ve hastalar doğuma kadar takip edilmiştir. Kadınlar, analiz sırasında normal, mikro ve makro albümin atılımı olanlar olmak üzere 3 grup altında incelenmiştir. Albümin atılımındaki artışla birlikte preeklampsisi insidansında artış gözlenmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı (P değeri < 0.05) olarak değerlendirilmiştir [83].

Bizim bu çalışmada amacımız ; pregestasyonel diyabetli hamile kadınlarda erken dönemde mikroalbüminüri taraması yapmak ve ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsisi ile komplike olan gebelerde erken dönem mikroalbüminüri tayinin değerli olup olmadığını belirlemek idi. Çalışmaya katılan 40 hastanın 12'si (%30,00) mikroalbüminürik (30-300 mg) 1'i (2,50) makroalbüminürik (>300 mg) olarak sonuçlandı. Spot idrarda mikroalbümin ve spot idrarda PR/KR pozitifliği ile preeklampsisi varlığı arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmaya katılan 40 gebeden 10 tanesinde ilerleyen dönemlerde preeklampsisi gelişmiş ve bu 10 gebeden 5'inde erken dönemde spot idrarda mikroalbüminüri pozitif olarak kaydedilmiştir. Buna rağmen hasta sayısı yeterli olmadığı için preeklampsisi varlığı ile mikroalbümin pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamıştır. Ayrıca PR/KR oranı pozitifliği ile preeklampsisi arasında pozitif korelasyon saptanırken, PR/KR pozitif olanlarda mikroalbümin pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,033$).

Diabetes mellitus; maternal morbidite ve olumsuz perinatal sonuçların önemli bir nedenidir. Hamilelikte pregestasyonel diyabet; preeklampsi gelişme riskinde artış ile ilişkilidir [11]. Pregestasyonel diyabet ve preeklampsinin her ikisi de proteinüri ile ilişkilidir. Bu yüzden gebelerde proteinüri miktarının belirlenmesi preeklampsi tanısının koyulması için önemli bir unsurdur.

Mikroalbumin değerinin preeklampsi varlığını predikte etmesi incelenen bu çalışmada Cut-off 14,5 alındığında %90 sensitivite, %60 spesifite, %42,86 PPD ve %94,74 NPD elde edilmiştir. Ayrıca mikroalbuminürinin preeklampsi için yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak; mikroalbuminüri preeklampsi gelişimi için önemli bir risk olarak düşünülmelidir, ayrıca mikroalbuminüri preeklampsi için yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahiptir.

Çalışmaya katılan hastalarımız kendi kliniğimizde tanı alan ve doğuma kadar kendi kliniğimizde takip etme şansına sahip olduğumuz hastalardı; veriler ve hastaların klinik durumu 1.göz tarafından değerlendirilerek güven kazanmıştır. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ve mevcut hastalıkları ile ilgili veriler, deneklerin bütün sağlık kayıtları incelenerek değerlendirilerek elde edilmiştir. Hasta beyanına dayanarak bilgi alınması sonucu oluşabilecek yanlış veya eksik bilgilere bağlı hata potansiyelini azalmıştır.

Tek merkezli bir çalışma olması ve dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerimizin fazla olması ve çalışmanın devam ettiği 14 ay boyunca COVID-19 pandemisi nedeniyle poliklinik başvurularının dönem dönem kapanması sonucu hasta sayısı nispeten azdır. Hasta sayısının azlığı bu çalışmadan elde edilen verilerin bütün hastaları kapsayacak genel bir tutum belirleme gücüne sahip olmasını engellemektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaş ortalaması $31,05 \pm 6,90$ yıl olan 40 hasta alınmıştır. Bunlardan 16'sı (%40) eski sezaryen, 16'sı (%40) primipar (ilk kez doğum yapan) ve 8'i (%20) ise multipar (daha önce normal doğum yapmış) hastalardır. Gebeliğin sonlanma şekli; normal vaginal doğum olan 17 hasta (%42,50), sezaryen olan 23 hasta (%57,50) vardır. Daha önce sezaryen gecirmemiş; 8 tane multipar hastanın 3 tanesi (%37,50), 16 tane primipar hastanın 4 tanesi (%25) sezaryen olmuştur.

Yani 24 hastadan 7 tanesi (%29,17) primer sezaryen olmuştur.

2. Çalışmaya katılan 10 hastada (%25) Tip 1 DM varken 30 hastada (%75) Tip 2 DM vardır. 1.Trimesterde değerlendirilen HBA1C ortalaması $6,81 \pm 2,04$ olarak hesaplanmıştır. $HBA1C < 5,7$ (normoglisemik) olan 16 hasta (%40), $HBA1C$ $5,7-6,4$ arasında olan (prediyabetik) 7 hasta (%17,50) ve $HBA1C > 6,4$ (diyabetik) olan 17 hasta (%42,50) vardır.

Diyabet tipi ile HBA1C, mikroalbumin pozitifliği, PR/KR pozitifliği, preeklampsi varlığı ve ek komplikasyon oranı karşılaştırılmıştır. Buna göre Tip 1 DM olanlarda $HBA1C > 6,4$ oranı Tip2 DM olanlara göre daha yüksektir. Diğer parametrelerle ilgili anlamlı sonuç çıkmamıştır.

3. 1.Trimester spot idrarda mikroalbumin ortalaması $126,47 \pm 504,52$ mg/L olarak hesaplanmıştır. 27 hasta (%67,50) normoalbuminürik, 12 hasta (%30) mikroalbuminürik ve 1 hasta (%2,50) makroalbuminüriktir. Mikroalbumin pozitif olan 13 hastadan spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitif olan 9 hasta (%69,23) vardır. Mikroalbuminüri pozitif olan hastaların 5'inde (%38,46) preeklampsi gelişmiştir. Mikroalbumin pozitif olup preeklampsi gelişen 5 hastanın hepsinde spot idrarda protein /kreatinin oranı pozitifdir.

Preeklampsi varlığı ile mikroalbumin pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamıştır. Erken dönem mikroalbuminüri

pozitifliği ile ilerleyen dönemde spot idrarda PR/KR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0,033).

4. Hastaların son dönem spot idrarda PR/KR oranı ortalaması $0,84 \pm 1,91$ olarak bulunmuştur. PR/KR oranı $<0,3$ olan 22 hasta (%55) varken PR/KR oranı $>0,3$ olan 18 hasta (%45) vardır.

Spot idrarda mikroalbümin ve spot idrarda PR/KR oranı pozitifliği ile preeklampsisi varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre preeklampsisi varlığı ile mikroalbümin pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmazken, spot idrarda PR/KR oranı pozitif olanlarda preeklampsisi oranı daha yüksek bulunmuştur (p:0,001).

5. Çalışmaya katılan 40 hastadan preeklampsisi tanısı alan 10 hasta (%25) vardır. Bu hastalardan 2 tanesi şiddetli preeklampsisi tanısı almıştır. Ayrıca 2 hastada son dönemde izole tansiyon yüksekliği gelişmiştir. Preeklampsisi varlığı ile yaş, erken doğum oranı, gebeliğin sonlanma şekli, HbA1C, mikroalbumin pozitifliği ve spot idrarda PR/KR pozitifliği karşılaştırılmıştır.

Preeklampsisi olanlarda preeklampsisi olmayanlara kıyasla erken doğum oranı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır(p:0,010).

Ayrıca preeklampsisi olanlar; preeklampsisi olmayanlar ile kıyaslandığında hba1cnin daha çok prediyabetik seviyede olduğu izlenmiştir(p:0,003).

PR/KR pozitif oranı da preeklampsisi olanlarda daha yüksek bulunmuştur (p:0,001).

6. Hastalardan 20 tanesinde (%50) komplikasyon gelişmiştir. Çalışmaya katılan 40 hastadan; 3 tanesinde (%7,50) makrozomi, 2 hastada (%5) polihidramnios, 2 hastada (%5) SGA ve 2 hastada (%5) izole tansiyon yüksekliği, 1 hastada (%2,50) diyabetik ketoasidoz, 1 hastada fetal distress sendromu, 1 hastada Oligohidramnios, 1 hastada Plasenta circumvallate ve 1 hastada polihidramnios+makrozomi vardır. Ayrıca 5 hastada (%12,50)

PPROM gelişti. Bunlardan 1 tanesi (%20) 24 hafta altında, 2 tanesi (%40) 24-32 hafta arasında ve 2 tanesi (%40) 32-37 hafta arasında gelişmiştir.

7. Hastalarda gebeliğin sonlandığı hafta ortalama $36,12 \pm 3,41$ haftadır. 18 hastada (%45) erken doğum (preterm) meydana gelmiştir. Erken doğum için 37 hafta öncesi doğum zamanı baz alınmıştır.

Doğum zamanı; Erken Preterm olan 7 hasta (%17,50) (34 haftadan küçük), geç preterm olan 11 hasta (%27,50) (34 ile 37 hafta arası), erken term olan 17 hasta (%42,50) (37 ile 39 hafta arası), term olan 5 hasta (%12,50) (39 ile 41 hafta arası) vardır.

8. Mikroalbümin değerinin preeklampsi varlığını predikte etmesi incelenmiştir. Cut-off 14,5 alındığında %90 sensitivite, %60 spesifite, %42,86 PPD ve %94,74 NPD elde edilmiştir.

Mikroalbümin pozitifliği preeklampsi riski için önemlidir. Çalışmanın çok merkezli , vaka sayısı genişletilerek ve incelenecek parametre sayısı artırılarak tekrar planlanması düşünülmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Homer CS., et al., Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26:295–302. (Level II-3)
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–22. (Level III)
3. Steegers EA., et al., R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44. (Level III)
4. Dekker GA. and Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359–75. (Level III)
5. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and lateonset pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:373–82. (Level III)
6. Hankins GD., et al., Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:506–12. (Level III)
7. Gant NF and Cunningham FG. Management of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1994;18:94–102. (Level III)
8. Leduc L., et al. ,Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992;79:14–8. (Level III)
9. Hennessy A. and Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:134–43. (Level III)
10. Sagen N., et al., Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:71–5. (Level III)
11. Feig DS., et al., Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996–2001. *Diabetes Care* 2006;29:232–235.
12. Ekblom P., et al., Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739–1744.
13. Ginsberg JM., et al., Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;309:1543–1546
14. Zubin Punthakee MD., et al., Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee;Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome;2018: Z. Punthakee et al. / *Can J Diabetes* 42 (2018) S10–S15
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Kılavuzu 2016.
16. Harrison's Principles of Internal Medicine, Seventeenth Edition, Türkçe, Kısım 15, Bölüm 1, 338 Diabetes Mellitus 2008.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU) 2019; AGUSTOS; 14.

18. Zimmet P., et al., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Eds: J.A.M. Wass, S.M.Shalet, E. Gale, S. Amiel.2007, Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press, 1635-1646
19. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009
20. Sekikawa A. and LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. Eds: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen, International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed., Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd, 1997, pp 89-96
21. Satman I.,et al.,Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180.
22. American Diabetes Assosiation, Diabetes care, January 2010; Volume 33, Supplement I.
23. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Diyabette Tanı ve Tedavi rehberi 2015; s:16.
24. Satman İ., et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, 2017.
25. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Diyabette Tanı ve Tedavi rehberi 2017:14
26. Sarwar N., et al. Lancet. 2010; 26;375:2215-2222,
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneği diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2019;agustos;14
28. Diabetes Public Health Resources: diabetes statistics from NIDDK, Center for Disease Control, and the National Diabetes Information Clearinghouse. 2003 Available at: from www.niddk.nih.gov. Accessed March 6, 2004
29. Mônica de Cássia., et al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus;Rocha4 Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6 Supl):96-103
30. Center for diases , basics diabetes, Last updated 407 March 31, 2015, Accessed on September 1, 2016.
31. Wei Lia., et al. Master of Physician Assistant Studies, School of Health and Rehabilitation Sciences, Indiana University-Purdue University Indianapolis, , IN, USA 7 8 c 9 Department of Biostatistics, Indianapolis, IN, USA Accepted 6 January 2017
32. 2013 by the American Diabetes Association. DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013
33. ADA. Standards of medical care in diabetes – 2013. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):s11–66.
34. O’Sullivan JB., et al., . The potential diabetic and her treatment in pregnancy. Obstet Gynecol 1996;27:683–9.
35. Gestational Diabetes Mellitus Donald R. Coustan1,2* Clinical Chemistry 59:9 1310–1321 (2013)
36. Al-Hakeem MM. Pregnancy outcome of gestational diabetic mothers: experience in a tertiary center. J Family Community Med. 2006;13(2):55-9.
37. Immune regulation at the fetal-maternal interface with focus on decidual macrophages Thesis · May 2015 DOI: 10.3384/diss.diva-117183

38. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–1131
39. ACOG practice bulletin no. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133:211–214.
40. Redman CW and Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308:1592–1594. doi: 10.1126/science.1111726
41. Palei AC., et al., Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;208:224–233
42. Roberts JM., et al., Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200–1204.
43. Zhou Y., et al., Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99:2152–2164
44. Brosens I and Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1992;79:794–799.
45. Hecht JL., et al., Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta.* 2016;42:37–43. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.04.006
46. Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia [published online October 9, 2018]. *Pediatr Dev Pathol*
47. Garrido-Gomez T., et al., Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:E8468–E8477.
48. Gray KJ., et al., Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:211–218.
49. Sibai BM., et al., Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: 2019 subsequent pregnancy outcome and remote prognosis.
50. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(5):1011-6. 27:Hauth JC., et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. 2000;95(1):24-8
51. Mackenzie Magley¹, Melissa R. Hinson² In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 May 1
52. Katz VL., et al., Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1389 – 96
53. Melissa Teresa Chu Lam and Elizabeth Dierking, Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome Jul-Sep 2017;7(3):136-141
54. Audibert F., et al., Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1996;175(2):460-4.

55. Ertan AK., et al .,Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. Journal of perinatal medicine. 2002;30(6):483-9.
56. SUNDAY, 25 JUNE 2017, FEELCAL: Calcium Supplementation is Preventing Hypertensive Disorders
57. De Paco C., et al .,Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. Obstet Gynecol. 2008;111:292.
58. José Geraldo., et al .,Brazil 2Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:496–512
59. Dr shashwat janı, published on jan 30, 2019, consultant gynecologist & obstetrician at sheth v. s. general hospital
60. CoppageK . and Sibai, B, *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10158
61. Dinneen S. And Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med. 1997;157:1413–41
62. Kural A., et al .,Mikroalbuminüri ve Klinik Önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1993;13(1):13 18
63. Rohan M. Prasad¹ and Richa Tikaria²,In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 27. Affiliations expand PMID: 33085402
64. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9. baskı, türkçesi. W.B Sandes Company, Nobel Tıp Kitapevleri 1996; 321–22
65. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (UACR). In Evaluating Patients with Diabetes for Kidney Disease. NIH Publication 2008; 08–6286.
66. T.C. Sağlık Bakanlığı , diabet tanı ve edavi klavuzu , mart 2020
67. Mattack MB., et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. Diabetes 1998;47: 1786 1792
68. Yenice Ş., et al .,Diyabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü (ön habercisi): Mikroalbuminüri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1992;12 (5):377 381
69. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047.
70. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010; 88:791.
71. Arie Riskin¹., et al ., Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy,2008
72. Ives CW., et al.,Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review., Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S

73. Gestational hypertension and preeclampsia J Espinoza, A Vidaeff... - Obstetrics and ..., 2019 - LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
74. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–1131
75. Oya Demirci ., et al., Spot Protein/Creatinine Ratio in Preeclampsia as an Alternative for 24-Hour Urine Protein, 2015
76. Bartsch E., et al., Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
77. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes me
78. Maria Lúcia Da Rocha Oppermann., et al .,(2019): Preeclampsia in women with pregestational diabetes – a cohort study, *Hypertension in Pregnancy*
79. Level of Glycemia and Perinatal Outcome in Pregestational Diabetes Oded Langer1* and Deborah L. Conway2 1Department of Obstetrics and Gynecology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York
80. Dalal S. Ali ., et l., Mensud Hatunic Received: June 11, 2020 / Accepted: September 15, 2020 The Author(s) 2020
81. Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia Abou Senna HFA1 * and Elraouf Abonar AEA2
82. 74. Higby K., et al .,(1995) A comparison between two screening methods for detection of microproteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1111-
83. Olapado Olaemi., et al ., Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia ,*Değartman of medicine , obstetric and gynecologyc ,*
84. Mogensen CE. The stages in diabetic renal disease .*diabetes* 1983;32;64-78.
85. LAWRENCE LEEMAN, MD, MPH, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota ,*Physician.* 2008 Jul 1;78(1):93-100.