

T.C.
[ŞİŞLİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ]

GESTASYONEL DİABET İÇİN RİSK FAKTÖRÜ TAŞIYAN VE
TAŞIMAYAN GEBELERDE 50 GR OGTT ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

KLİNİK ŞEFİ OP.DR.NİMET GÖKER

UZMANLIK TEZİ
DR. EKREM ERGENÇ

İSTANBUL
2010

T.C.
[ŞİŞLİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
I.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ]

GESTASYONEL DİYABET İÇİN RİSK FAKTÖRÜ TAŞIYAN VE
TAŞIMAYAN GEBELERDE 50 GR OGTT ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

KLİNİK ŞEFİ OP.DR.NİMET GÖKER

UZMANLIK TEZİ
DR. EKREM ERGENÇ

İSTANBUL
2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini eksik etmeyen, bana mesleğimi öğreten hocamız ve klinik şefimiz Op.Dr.Nimet GÖKER'e ;

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerini benimle paylaşan ve yetişmemde büyük emeği olan klinik şef yardımcımız Op.Dr.Sibel ÖZSOY GÜLOVA'ya ;

Hekimlik konusunda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan , girişimci ve öğretici yönleriyle bu sürece katkı sağlayan ve büyük özveri gösteren Baş Asistanımız Op.Dr.Alparslan BAKSU ve Op.Dr.Meltem TEKELİOĞLU'na ;

Eğitimimde önemli katkıları olan aynı zamanda tezimin hazırlanması boyunca yardımlarını eksik etmeyen tez danışmanım Op.Dr.Savaş ÖZDEMİR'e

Asistanlığım Boyunca gece ve gündüz güzel anlar paylaştığım ,desteklerini unutmayacağım asistan arkadaşlarıma ve yan yana çalıştığım hemşire ve diğer personeller'e ;

Tüm hayatım boyunca benden sevgilerini ve şefkatlerini esirgemeyen, her koşulda bana destek olan ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme ;

Hayatımızı birleştirmeyi düşündüğümüz şu günlerde bana yardımcı olan ve desteğini hissettiren nişanlım Meryem UĞUZ'a ;

Teşekkürlerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
8. ÖZET.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56

TABLÖLAR

Tablo 1-Diyabetik gebelerde White sınıflaması

Tablo 2-ACOG'un önerdiği White sınıflaması

Tablo 3-Diyabetik Anne bebeğinde karşılaşılan sorunlar ve nedenleri

Tablo 4-Gestasyonel diyabetes mellitus için seçici tarama

Tablo 5-50gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı

Tablo 6-Gebelikte diyabet tanısı , Dördüncü Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması

Tablo 7-GDM tanı kriterleri

Tablo 8-100 gr ve 75 gr OGTT tanı kriterleri

Tablo 9-Carpenter ve Couston tanı kriterleri

Tablo 10-Risk faktörü taşıyan gebelerde risk faktörlerinin dağılımı

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Grafik 1-Gebelerin yaş dağılımı

Grafik 2-Gebelerin yaş dağılım grafiği

Şekil 1-Diyabet tanısı konulan gebelerin dağılımı

Şekil 2-Gestayonel Diyabet Taramasında algoritma



KISALTMALAR

GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
WHO	: World Health Organisation
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
PGDM	: Pregestasyonel Dabetes Mellitus
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Gurubu
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
AFP	: Alfafetoprotein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
HPL	: Human plasental laktojen
IDDM	: İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
PLR	: Pozitif olasılık oranı
NLR	: Negatif olasılık oranı
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
NPV	: Negatif Prediktif Değer
FPR	: Yanlış pozitiflik oranı
RF	: Risk Faktörleri
AKş	: Açlık Kan şekeri

1. GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (1). GDM'nin patogeneğinde insülin rezistansı ve bozulmuş insülin sekresyonu yer alır. Maternal ve fetal morbiditeyi arttırdığından dolayı tanısının konulup, gebelerin sıkı takibinin yapılması önemlidir. GDM prevalansı farklı etnik guruplar ve ülkeler arasında değişiklik gösterse de prevalans %1-14 arasında saptanmıştır(2,3). Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda GDM prevalansının % 3-8 arasında değiştiği saptanmıştır.(4). GDM için belirlenmiş risk faktörleri 35 yaşın üzerinde olmak, vücut-kütle indeksinin 27 kg/m² nin üzerinde olması, önceki gebeliklerinde makrozomik bebek öyküsü olması, kötü obstetrik öykünün olması (tekrarlayan abort, izah edilemeyen intrauterin ölüm, toksemi öyküsü, izah edilemeyen anomalili bebek doğumu), etnik köken (Siyah ırkta daha fazla), birinci derece akrabalarında diyabet öyküsünün olması ve daha önceki gebeliğinde GDM öyküsü olmasıdır.(8) Otuz yıldır devam eden araştırmalara rağmen GDM'nin tanısına yönelik görüş birliği sağlanamamıştır. GDM ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri taşımayan kadınlarda 24-28. gebelik haftaları arasında tarama yapılması önerilmektedir (5).

Gestasyonel diyabet tanısı doğrudan veya 50g ile yapılan tarama testi sonucu pozitif çıkan hastalara (plazma glukoz konsantrasyonu 140mg/dL) 100g OGTT yapılarak konur (7). GDM taraması doğum öncesi dönemde standart hale gelmiştir. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri tartışma konusu olmuş ve bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak bir saatlik 50g glukoz testi kullanılmakta olup GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Bu test gebelere 24. gebelik haftasından sonra uygulanmaktadır. Birinci saat glukozu 140 mg/dl üzerinde saptanan hastalara bir sonraki tanısal test olan 100 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanmakta ve burada iki eşik değeri aşan hastalar Gestasyonel Diabetes Mellitus olarak değerlendirilmektedir.

Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile koreledir(9). İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır(10,11). Gebe diyabetiklerde amaç kan şekeri profilini optimumda tutmak ve böylece gebe kadınlarda kötü perinatal sonuçları minimuma indirmektir.

GDM, plasental hormonların annedeki glikoz metabolizması üzerine etkilerinin sonucu genellikle 24. haftadan sonra ortaya çıkar. 1990 yılında Chicago Workshop Conference on

Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50g glukoz tolerans testi yapılması önerilmiştir. Testin 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşikar hale gelmesidir.

GDM'nin taranması, anne ve fetus açısından yarattığı sorunların uygun tedavi ile önlenilebilir olması nedeniyle doğum öncesi takipte standart hale getirilmiştir(21). Tarama için kullanılan glukoz tolerans testlerinin duyarlılığı, özgünlüğü, tekrar edilebilirliği, gebeler için fizyolojik olmamaları ve maliyet-yarar hesabı hep tartışma konusu olmuş, bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır (1,22,23,24).

GDM tanısı için çeşitli tarama yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar içinde en yaygın kullanılanı 50g oral glukoz tolerans testidir. Bu testin bütün gebelere mi, yoksa GDM için risk faktörüne sahip olanlara mı uygulanması gerektiği konusunda farklı görüşler vardır. Gestasyonel diyabet taraması mutlaka önerilmekle birlikte, bu konuda WHO (Dünya Sağlık Örgütü), ADA (Amerikan Diyabet Derneği), Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) arasında hastalığın taranması, tanısı ve takibi hakkında görüş birliği yoktur(12-13,14). Bu çalışmanın amacı 50g OGTT'nin tüm gebeler yerine sadece GDM için risk faktörüne sahip gebelere uygulanmasının yeterli olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİ

Diabetes Mellitus ve Gebelik :

Diabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir gurup metabolizma hastalığıdır(15). 1856'dan önceki kaynaklarda diyabetin prognozu çok kötü olarak bildiriliyor ve diyabetli kadınlarda infertilite yaygın bir problem olarak kabul ediliyordu. İnsülin'in 1922 yılında bulunmasından ve klinik kullanıma yaygın olarak girdiği 1935 yılından sonra, daha önce % 45 olan maternal mortalite oranları % 2'lere düşmüş ve günümüz koşullarında tıbbi ve obstetrik bakımın düzelmesi ile birlikte bu oran % 0.1-0.5 düzeylerine gelmiştir(16). Buna karşılık fetal izlem tekniklerinin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ve hastaların kendi kan şekerlerine bakabilecekleri cihazların üretilmesi ile beraber 1960'lı yıllarda % 15-20 olan perinatal mortalite oranları günümüzde yaklaşık olarak % 4-5 düzeylerine çekilmiştir. Günümüz öncesinde diyabetli olan hastalara gebe kalmamaları aksi halde böbreklerini veya görme duyularını kaybedebilecekleri öğütlenirken ya da gebe kalanların gebelikleri artmış fetus ölüm oranları nedeni ile 36. gebelik haftasında sonlandırılırken, günümüzde metabolik kontrolleri iyi bir şekilde yapılan ve doğum öncesi fetal izlemleri modern teknikler ile yapılabilen anne ve fetusların doğumu, olguların çoğunda terme kadar güvenle ertelenebilmektedir(17,18).

Gestasyonel diabetes mellitus ise (GDM) gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında tespit edilen anormal karbonhidrat intoleransı olarak adlandırılır(19). Günümüz için kabul gören bu ortak tanım gebelik öncesi aslında diyabetik olan ancak tanı almamış ve gebelikte yapılan testler neticesinde karbonhidrat intoleransı saptanmış hastaları da içermektedir(20). Gebelikte görülen diyabetin %90'ına yakın bir kısmı gestasyonel diabetes mellitustur. Böylesine sık görülmesi, gebelikte, diğer diyabet tiplerine göre daha fazla rastlanması ve perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi önemli derecede etkileyebilmesi nedeniyle gestasyonel diyabet önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. GDM'ye bağlı olarak polihidroamnios, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm eylem, pyelonefrit, makrozomik fetus ve bununla ilişkili doğum travması, sezaryen sıklığında artış meydana gelebilir. Uzun dönemde ise bu hastalarda Tip II diabetes mellitus (DM) gelişme riski vardır. Gestasyonel diabetes mellitusta kan şekeri düzeyleri regüle edildiğinde, fetusta ortaya

çıkabilecek fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması, uterin atoni, sezaryen sıklığındaki artış ve yenidoğan döneminde ortaya çıkan hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar önlenebilir.

Sınıflandırma:

Dünya sağlık örgütündeki sınıflama aşağıdaki gibidir(25);

A-Primer DM:

1.İnsüline Bağımlı DM (Tip 1 DM)

2.İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Tip 2DM)

a.Metabolik Sendrom

b.MODY(gençlerin erişkin tip diabeti)

c.LADA(Erişkinin latent otoimmün diabeti)

d.Malnutrisyonla ilişkili DM

*Fibrokalküloz pankreatopati

*Protein yetersizliğine bağlı DM

B-Sekonder DM

C-Gestasyonel DM

D-Bozulmuş Glukoz Toleransı

E-Sınıflandırılmayanlar

Diyabetes mellitusun en çok kabul gören tanımlama ve sınıflaması 1979 yılında NDDG (National Diabetes Data Group) tarafından yapıldıktan sonra (26) ,1995' ve arkasından 2003'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) işbirliği ile Uzmanlar Komitesi, tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve son halini almıştır(27). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı durum bildirisi ile DM'ü etyolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflamaktadır.

Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması :

I. Tip I DM (β -Hücre harabiyeti ve sıklıkla mutlak insülin yetmezliğine neden olur).

A. İmmun aracılı

B. Nedeni belli olmayan

II. Tip II DM (İnsülin yetmezliğinden insülin salgı kusuruna kadar değişen bir yelpazede olan insülin direnci)

III. Diğer özel tipler

A. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler

1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)

2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)

3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)

4. Mitokondriyal DNA

B. İnsulinin etki mekanizmasındaki genetik nedenler

1. Type A insülin rezistansı

2. Leprechaunizm

3. Rabson-Mendenhall sendromu

4. Lipoatrophic diabetes

C. Pankreasın salgısal (Ekzokrin) hastalıkları

1. Pankreatit

2. Travma / pankreatektomi

3. Neoplazi

4. Kistik fibrozis

5. Hemokromatozis

6.Fibrokalkuloz pankreatopati

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glucagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma

E. ilaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. β – adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Fenitoin
10. α – Interferon

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirus

G. İmmun aracılı diyabetin nadir sekilleri

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insulin reseptor antikoru

H. Diyabete eslik edebilecek bazı genetik sandromlar

1. Down sendromu
 2. Klinefelter sendromu
 3. Turner sendromu
 4. Wolfram sendromu
 5. Friedreich ataksisi
 6. Huntington koresi
 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
 8. Miyotonik distrofi
 9. Porfiri
 10. Prader-Willi sendromu
- IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

I. Tip 1 Diabetes Mellitus :

İnsulin- bağımlı DM (IDDM) , hücresele aracılı, otoimmün β -hucre harabiyeti ile seyreder. β - hucrelerine karşı dolaşımda bazı antikorlar bulunur. (28).(Adacık otoantikorları (Islet Cell Autoantibody-ICAs), İnsulin otoantikorları (IAAs), Glutamik asit Dekarboksilaz otoantikorları (GAD65),Tirozin fosfataz otoantikorları (IA-2, IA-2 β) hastaların %80-90'ında gösterilmiştir. Ayrıca genetik araştırmalarda 6.kromozomda HLA DQ A,B ve DR B genlerinde hastalığa eğilim yaratan alleller tariflenmiştir. Ani neden olduğu sorun ketoasidozdur. DM' un yaklaşık % 5 – 10 'unu kapsar.

II. Tip 2 Diabetes Mellitus :

İnsuline bağımlı olmayan tip (NIDDM), dokularda insulin direnci ile seyreder. Genellikle şişmandırlar ve genetik yatkınlıkları vardır. Sıkça orta yaş sonrası görülmesine karşın sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile daha erken yaşlarda görülme eğilimindedir. Ani neden olduğu sorun hiperozmolar komadır.

III. Diğer Grup :

Bu grup nadir görülen, diyabetle sonuçlanan pek çok durumu kapsar. (β Hücre işlevindeki genetik sorunlar, insülin etki yollarındaki genetik sorunlar, enzimsel pankreas hastalıkları (pankreatit, habaset, kistik fibroz, hemokromatoz gibi), endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali, glukagonoma, feokromasitoma gibi), kimyasal etkenlerin yarattığı β -hücre hasarları ,infeksiyonlar, bazı sendromlara eşlik eden DM)

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus :

Gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan ya da fark edilen glukoz intleransıdır. GDM, genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk  ayında görülen diyabet, Pregestasyonel Diabetes Mellitus'dur. (PGDM). Gebelik bittikten 6 hafta ya da daha sonra tekrar OGTT ile değerlendirme yapılır ve hasta tekrar sınıflandırılır. Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'nde görülür. (Sıklık farklı etnik gruplarda %1-14 arası değişir.) Bunun % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. (Hastalığın süresi, hastanın yaşı ve damarsal sorunların varlığına göre 1974 yılında Priscilla White diyabetli gebeleri sınıflamıştır (Tablo 1). Bu sınıflama 1986 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından gözden geçirilmiştir.

Tablo – 1 : Diyabetik Gebelerde White Sınıflaması :

Sınıf	Fetal Sağkalım (%)
A- Anormal glikoz tolerans testi. Asemptomatik.	100
B- Eriskinlerde başlayan (> 20 yaş) ve kısa süreli (<10 yıl), vasküler lezyon yok	67
C- Erken başlayan (10 -19 yaş) veya uzun süreli (10-19 yıl), vasküler lezyon yok	48
D- 10 yaş altında başlayan veya çok uzun süreli (>20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (background retinopati yada bacak damarlarında kalsifikasyon yada hipertansiyon)	32
E- Pelvik arterlerde kalsifikasyon	13
F- Nefropati (proteinüri > 500 mg / gün)	3
R- Proliferatif retinopati veya vitreus hemorajisi	
RF- Renal hastalık ve retinopati	
H- Aterosklerotik kalp hastalığı	
T-Renal transplantasyondan sonraki gebelik	

Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonların varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diyabetikleri sınıflamış ve bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. White sınıflaması hamilelik süresince obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındakileri tespit etmekte yüksek prediktif değeri olduğundan yaygın kabul görmüştür. ACOG 1986 da şu sınıflamayı önermiştir (29), (Tablo 2).

Tablo 2 : White sınıflaması

Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
A	-	-	-	Diyet
B	>20	<10	Yok	İnsülin
C	10 -19	10-19	Yok	İnsülin
D	<10	>20	Bening retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp	İnsülin
	Başlangıç	Açlık kan şkeri	2.saat tokluk	Tedavi
A1	Gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	>105mg/dl	>120mg/dl	İnsülin

Diyabet gebeliğin en sık rastlanan tıbbi komplikasyonudur. İnsülin eksikliği veya insülin direnci sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelik sırasında tespit edilmiş bir glukoz intoleransı varsa gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denir. GDM, gebeliklerin yaklaşık % 7'sinde bulunurken, bu oran popülasyona ve yapılan teste göre %1-14 arasında değişebilir (30). Pregestasyonel diyabetin görülme sıklığı da yaklaşık 1000 gebelikte 1-3'tür.

Amerikan Diyabet Birliği ise altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma önermektedir. Bu durumda gebelik dönemindeki diyabet şu şekilde sınıflanmaktadır (31).

1. Pregestasyonel Diyabet

a)Tip1 diyabet (insülin bağımlı)

b)Tip 2 diyabet (insülin bağımlı olmayan)

2.Gestasyonel diyabet

Gebelikte Karbonhidrat Fizyolojisi ve Metabolizması :

Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı beta hücre hiperplazisi oluşur ve glukozu karşı insülin cevabı artmıştır. Glukozun periferik tüketiminin artışı annede açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Bu nedenle ilk trimesterde sıklıkla hipoglisemi görülür. Bu devre genellikle protein katabolizması ve glukoneogenezisin arttığı devre olup, anabolik fazdır. Annenin protein depoları, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetal pankreasda beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (32,33).

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL (human plasental laktojen), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır(33). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (34). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin kaynağı bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL düzeylerine ek

olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (35,36).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile maksimum bir saturasyona ulaşıncaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Transporttan sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi vardır. Bu ailenin en önemli üyesi sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda saptanan Glukoz Transporter 1 (GLUT 1)'dir. Bazal membranlardaki GLUT1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (37,38). Büyük bir polipeptid olan insülin fetusa taşınmamaktadır.

Plasenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların modülasyonunda rol almaktadır. Human koryonik somatomotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen major polipeptittir.

Gebelik sırasında HCS maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir (39,40).

Normal bir gebe kadında gebelik, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci ile karakterizedir. Yemekleri takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da (30-35 mg/100ml), postprandial insülin yanıtlarında gebelik dışı döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur. Gebelikte insülin direncinin gelişimi oldukça karışıktır.

Aşağıdaki beş nedenden dolayı gebelik diyabete yatkın bir durumdur.

1. Gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonu değişmiştir.
2. Glukojen/insülin oranı değişmiştir.
3. Plasental hormonların aktiviteleri (HPL, PRL, hCS, insülinaz) insülin direncini artırır ve bu etki gebelik yaşı büyüdükçe artar.
4. Periferik dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
5. Proinsülin salgısı artmıştır.

Gebelikte Hormonların Metabolik Etkileri

Plasental hormonlar:

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Placentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son üç ayda gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (42).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (43). Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (44).

Koriyonik gonadotropin (hCG): İlk üç ayda başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve miada kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncüllerinden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (42).

Diğer Hormonlar:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son üç aya doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratan bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (45).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır(46).

GH düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk üç aydan itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolu sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (47). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin etkileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

Eritrosit ve monositlerde yapılan araştırmalar bu hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayısı ve ilgilerinde gebelikle ilişkili anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Hatta son üç aydaki obez olmayan normal gebelerde, gebe olmayan luteal fazdaki kadınlardan daha yüksek oranda bir insülin - reseptör etkileşimi saptanmaktadır. Bütün bu araştırmaların kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer gibi insülinin hedef dokularında değil de, kan hücrelerinde

yapılmış olması bazı tartışmalara yol açmaktadır. Nitekim insülinin yağ hücrelerine bağlanması son dönemdeki normal ve de diyabetik gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç insülinin hedef dokulardaki reseptörleri ile etkileşiminde yer alan bazı bozuklukların insülin direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak tek nedenin bu olmadığı, bazı reseptör sonrası sorunların da insülin direncine yol açabileceği yönünde araştırmalar halen sürdürülmektedir(48).

Plesantaya özgü insülinazların insülin yıkımını arttırdığı bilinmekle beraber insülinin yarılma ömrünün ve yıkım hızının önemli ölçülerde etkilenmediği saptanmıştır (49).

Nedeni ne olursa olsun gelişen insülin direnci diyabete eğilim yaratmaktadır. Eğer anne pankreası, artan insülin gereksinimini karşılayabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diyabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diyabet varsa insülin ihtiyacı 1,5 – 3 kat artmaktadır.

İnsülin direnci, hedef dokuların insülinin dolaşımdaki normal düzeylerine yanıtızlığı olarak tanımlanabilir. Sonuç olarak normal glukoz ve lipid metabolizması devam ettirilemez ve normal glukoz düzeylerini sağlamak için daha yüksek düzeylerde insüline ihtiyaç duyulur. Bu yüzden hiperinsulinemi, insülin direncinin olmazsa olmazlarındanındır.

İnsülin direncinin ana özellikleri;

- 1) Yağ dokusunda lipolizin artması
- 2) Kas dokusunda glukoz alımının azalması
- 3) Glukoneogenezin artmasıdır.

Klinik sonuçları ise; viseral obezite, akantozis nigrikans, akne, hirsutizm ve karaciğer yağlanmasıdır.

İnsülin direnci pek çok hastalığa eşlik eder. Bunlar; obezite, metabolik sendrom, tip II DM, gestasyonel DM, lipodistrofiler, polikistik over sendromu ve kronik enfeksiyonlardır. Genel olarak insülin direncinin görülme sıklığı %10 – 25 arasındadır.

İnsülin direncinin nedenleri incelendiğinde, genetik nedenler (özellikle sendromik formlarda) ve çevresel faktörler (beslenme alışkanlıkları, azalmış fiziksel aktivite, yaşlanma, sigara kullanımı, tiazid, beta adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler gibi ilaçlar) ön plana çıkmaktadır. İnsülin direncinde en önemli hazırlayıcı faktör ise obezitedir.

Viseral yağ dokusunda insülinin antilipolitik etkilerine direnç olduğundan fazla miktarlarda yağ asidi açığa çıkar ve bu insülin direncini daha da artırır. Bunun yanında yağ dokusundaki bazı hormon ve sitokinler (adipokin) de insülin direncine yol açabilir. Tüm bunlara karşı kalori alımı azaltıldığında, kilo verildiğinde ve fiziksel aktivite yapıldığında insülin direnci azaltılabilir.

Gestasyonel diabetes mellitusta temel sorun artmış insülin direncidir. Gebelikte insülin yanıtı birkaç faktöre bağlıdır. Öncelikle genetik eğilim önemlidir. Bunun dışında obezite, yaş, ırk ve etnisite de insülin yanıtında rol oynar. Özellikle de dolaşımında artan miktarlardaki “diyabete eğilim yaratan hormonlar” (östrojenler, progesteron, insan plasental laktojen, plasental adrenokortikotropik hormon, plasental büyüme hormonu varyantı gibi) dokuların duyarlılığını azaltırlar. Buna karşı pankreas beta hücrelerinden dengeleyici olarak insülin salgısının artışı hiperinsülinemiye yol açar ve belirli bir noktadan sonra da pankreas beta hücreleri yeterli insülin yanıtını veremez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oturur. Bunun muhtemel nedeni ise beta hücre işlev bozukluğu ya da beta hücrelerinin glukoz duyarlılığındaki azalmadır. Artmış glukoz plasental taşınma ile fetüse geçer ve fetal hiperinsülinemiye yol açar bu da makrozomi gelişimine neden olur.

Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM)

Tip I ve Tip II DM' un görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikte gözlenen DM' un % 90'ı GDM' dur. Kalan %10 PGDM' dur. Bunların da %8'i Tip II DM, % 2 Tip I DM' dur. Kronik bir metabolik hastalık olduğundan, kronik hipertansiyon, nefropati, retinopati gibi uzun dönem sorunlar hem gebeliğin hem de hastalığın seyrini kötü etkiler. Kronik hipertansiyon, süper empoze preeklamsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Mikroalbuminüri artmış preeklamsi ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca gebelikte nefrotik sendroma ilerleyebilir ve oluşan böbrek hasarı preterm doğuma ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği ise diyaliz yapılsa da kötü seyirlidir. Bu grupta gebelik öncesi değerlendirme ve tedavi ile erken gebelik sorunları azaltabilmektedir

PGDM'de kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü çok önemlidir. Diyabetiklerde sıkı glukoz kontrolünün DM' un uzun dönem komplikasyonlarına etkisini araştıran Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)) tarafından yapılan bir klinik çalışmada Tip I DM'lu alt gruptan gebe kalanlar

olunca sıkı glukoz kontrolü yapılan ve konvansiyonel tedavi verilen iki grup randomize edilip karşılaştırılmış. Sonuçta sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta konjenital malformasyonlar ve erken gebelik kayıplarının, toplumla aynı oranlarda, insülin tedavisi alan gruba göre daha az görüldüğü izlenmiştir

Ancak gebeliğin ilerleyen dönemleri için iki grup arasında anne ve yenidoğan sorunlarının farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip II DM' lu hastalar için benzer bir araştırma yapan İngiltere Diyabet Koruma Çalışma Grubu (The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (UKPDS)) ilk üç aydaki gebelik sorunlarının glisemi kontrolü ile sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir.

Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi :

Gestasyonel diyabetli hastalarda % 90 oranında gebelik öncesinde de varolan bir insülin reseptör eksikliği veya karın bölgesine lokalize kilo alımı vardır. %10'unda ise insülin eksikliği mevcuttur ki, daha sonra bu hastalarda insülin bağımlı diyabet gelişir. Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi tip 2 diyabetle benzerdir. HPL insülin reseptörlerini bloke eder ve bu etki gebelik ilerledikçe artar. Glukoz metabolizmasını dengede tutmak amacıyla insülin salınımı artar, glukoz seviyeleri yüksek olmasına rağmen hasta açlık hisseder. İştahın artması kilo alımını hızlandırır. İnsülin salınımının artmasıyla insülin reseptörleri azalır, kısır bir döngü oluşur (41).

Diyabetik gebelerde perinatal sorunların artısında direkt rol oynayan etken annedeki hiperglisemidir. Annedeki artmış glukoz, kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçtiğinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsulinemiye yol açar. Fetal hiperinsulinemi ise aşırı fetusta büyüme ve makrozominin yanı sıra akciğerde tip 2 alveol hücrelerinin surfaktan yapımını azaltarak, akciğer olgunlaşmasında gecikme ve RDS (Sıkıntılı solunum (Respiratuar distres) sendromu) gelişme riskinde artışa neden olur. İlk üç ayda annedeki hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar organ gelişiminde bozukluğa yol açabilirler.

Hiperglisemi diyabetin en önemli sorunu olan sinir ve damar hasarı oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar. Hiperglisemi sonucunda proteinler, enzimatik olmayan yoldan glukozla birleşirler ve sonuçta Glukolize hemogloblin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemogloblinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir (50).

Ayrıca hiperglisemi kanda trombositlerin yapışmalarını ve kümeleşmelerini artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller trombus oluşumunu kolaylaştırır (51).

Fetusun özellikle son üç ayda hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile gerekli maddelerin geçmeleri de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha öne depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir(52). Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere, glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçisi ve annenin kan hacminin artışı ile beraber glukozun dağılım hacminin de artışı anne glukozunun açlıkta 45-50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır. Bu belirgin hipoglisemi inülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra β -hidroksibutirat ve asetoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsülinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma FFA (Serbest Yağ Asitleri) ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir.

Lipoprotein lipaz aktivitesi doğuma doğru giderek azalmaktadır. Bu azalma plazmadaki trigliseridlerin lipojenezde kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Gebede karaciğer, trigliseridler için bir reseptör gibi rol oynamakta ve ketojenez daha da artmaktadır. FFA ve trigliseridler plasenta engelini aşamazken, oluşan keton cisimleri plasentadan kolayca geçmekte, fetusta enerji kaynağı ve lipojenik yakıt olarak kullanılmaktadır . FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr' lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır (53) .

Özetlenecek olursa, gıda alımı gebe kadında özellikle son üç ayda daha da ağırlık kazanan bir insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. İlk üç ayda artmış olarak gözlenen lipogenez gebeliğin son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakta ve giderek artan çevre dokulardaki insülin direnci bu dönüşümü sağlamaktadır.

Gebelikte lipid metabolizmasını incelediğimizde gebeliğin ilk yarısında karaciğer dışı dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesinin artmış olduğu görülecektir. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin (VLDL) ve şilomikronlar hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokusuna girişini hızlandıran lipoprotein lipaz, lipojenez arttıran en önemli enzimdir. Erken gebelik döneminde FFA'nın yağ dokusuna girişi ve trigliseritin de yüksek oluşu gebelikte insüline karşı duyarlılığın azaldığını düşündürmektedir. Fisher ve arkadaşları

tarafından insülin klempleme teknikleri ile yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının gebelik öncesi düzeyin yaklaşık % 80'ine kadar indiğini göstermiştir. İnsülin direncinin etkilediği, en önemli hedef doku olan kas, fosfofruktokinaz ve pirüvatkinaz aktiviteleri ile glukoliz gebe kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (54). İnsülin düzeyleri ise gebelik öncesi dönemin yaklaşık 1,5-3 katına çıkmıştır. Pankreas adacık hücrelerinin glukoz ve aminoasit uyarısına duyarlılığının arttığı ve daha fazla insülin salgıladığı gösterilmiştir. Özellikle β hücrelerinde görülen büyüme ve gelişme de yine gebeliğe özgü durumlardır.

Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine anne pankreası yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttıramazsa gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır. Gillmer ve Persson son üç ayda gestasyonel diyabetlilerde yaptıkları araştırmalarda gün boyu ortalama plazma glukozunun normallere göre daha yüksek olduğunu, ortalama insülin düzeyinde ise değişme gözlenmediğini saptamışlardır. Ancak başka çalışmalarda ise gestasyonel diyabette bazal ve uyarılmış insülin salgısının daha düşük olduğu bildirilmiş, hem erken faz insülin salgısının anlamlı olarak azaldığı, hem de tepe plazma düzeylerine daha geç ulaşıldığı gösterilmiştir. Plazma insülininde ağızdan glukoz verilmesinden sonrada beklenen artış olmamıştır. İnsülin ve glukagon plasentayı geçemezler. Fetus ise 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi doğrudan annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi varsa fetusta da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsulinemiye neden olmaktadır. Özellikle son üç ayda ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrozomi başta olmak üzere birçok soruna neden olmaktadır.

Gestasyonel Diyabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar

Diyabetik gebeliklerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebeliklere oranla daha yüksek olmasıdır. Bugünden 60-70 yıl kadar önce , % 60'lara kadar çıkan perinatal mortalite, bugün oldukça düşük seviyelere çekilmiştir. Bazı gelişmiş ülkelerde ise sağlıklı gebelerdeki perinatal mortalite oranlarına yaklaşmıştır. Bu başarının en önemli nedeni, hastalığın tedavisinde insülinin kullanılmaya başlanmasıdır. Nitekim, gebelikte ölçülen maternal ortalama glukoz seviyesi ile perinatal mortalite hızları arasında doğrudan ilişki olduğu, yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur (55). Annedeki kan glukozu düzenlenmesinin dışında, perinatal etkisi üzerinde geçerli olan bir diğer etken ise, hastalığın ne zaman başladığı, ne kadar süreden beri var olduğu ve mevcut olan damarsal

sorunların şiddetidir. Diğer taraftan, gebelik sırasında ortaya çıkan annedeki problemler de fetusun sağlığını doğrudan etkilemektedir.

Diyabetin daha iyi kontrol altına alınması sonucunda, bir çok mortalite ve morbidite sebebinin görülme sıklığı çok aşağı seviyelere çekilmesine rağmen doğumsal malformasyon hızı genellikle değişmeden kalmıştır. Ancak, bazı araştırmacılar gebelik öncesi dönemde insülin tedavisi ile doğumsal malformasyon oranlarını da azaltmayı başarmışlardır(56). Doğumsal malformasyonlu bebekler çıkartıldıktan sonra elde edilen morbidite ve mortalite oranları ise, diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara yaklaşmıştır. Gestasyonel diyabette ise, prognoz Tip I DM'a göre daha iyidir. Çeşitli yayınlarda, perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebelere nazaran bir miktar arttığı bildirilmiştir. Doğum öncesi takibin yeterli olarak yapıldığı merkezlerde ise bu oranlar normal toplum oranlarından farksız bulunmuştur (57).

1-Spontan abortus ve doğumsal anomali oranında artış: Diyabetik gebeliklerde büyük fetal anomali sıklığı % 7.5 -12.9 arasında gösterilmektedir (58). Diyabetik olmayan gebelere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diyabette ise anomali sıklığı normal gebelere kıyasla farklılık göstermemektedir (59). İlk üç ayda açlık hiperglisemisi olan gebeler missed abortus ve boş yumurta (blighted ovum) açısından takip edilmelidirler (60).

Kraniospinal Defektler:

Normal gebelerde 1–2/1000 sıklığında görülebilen nöral tüp defektleri diyabetik gebeliklerde 19,5/1000'a çıkmaktadır (61). Organ farklılaşması döneminde iyi kontrol edilemeyen vakalarda hiperglisemi ile nöral tüp anomalileri sıklığı hayvan deneylerinde de açıkça belirlenmiştir. Kaudal regresyon sendromu veya fakomelik diyabetik embriopati ender görülür; ancak diyabet için en özgün anomalidir (62). Toplumdaki görülme sıklığından 200 misli bir katlanma ile diabetik gebeliklerde % 0,2–0,5 sıklığında görülmektedir. Dördüncü gebelik haftasından önce embriyoda mezodermin orta-arka aksındaki bir defektten kaynaklanarak kaudal yapıların hipoplazi ya da agenezisine yol açan bir sorundur. Anensefali ise normal gebelerden üç kat fazla oranda görülür ve en sık karşılaşılan santral sinir sistemi anomalisidir. Sıklık % 57 olarak bildirilmiştir. Diyabet bulunsun ya da bulunmasın, etkilenmiş bir fetustan sonra tekrar etme riski % 4 iken iki ardışık etkilenme tekrarlama riskini % 10'a çıkartır. Mikrosefali de diyabetik gebeliklerde artmış oranda bulunmaktadır. Deneysel olarak in vitro embriyo kültürlerinde D-glukoz ilavesi ile tek başına veya diğer anomalilerle birlikte görülebileceği gözlenmiştir.

Kalp anomalileri:

Diyabetik gebeliklerde en sık karşılaşılan fetal anomalilerdir. Normal gebelerden beş kat daha sık gözlenir(% 4)(63). En sık karşılaşılanlar septal defektler, transpozisyon ve koarktasyon olarak sayılabilir. Büyük damarların transpozisyonu bunların arasında ön sırayı almaktadır. Diyabetin şiddeti ve süresi ile doğumsal kalp anomalileri arasında ilişki bulunmaktadır.

Renal anomaliler:

Renal agenezi, hidronefroz ve ureteral anomaliler bu gebeliklerde renal anomalilerin yelpazesini oluştururlar. İlave olarak Potter, duodenal atrezi ve Meckel divertikülü bulunabilir. Diğer lezyonlarla birlikte gastrointestinal anomaliler de diyabetik gebelerde tarif edilmiştir. Polihidroamnios ve anomaliler diabetik gebede artmış glukoza bağlı olarak amniyotik sıvı osmolalitesinde artış, fetal hiperglisemiden dolayı fetal poliuri veya fetal yutmada azalma, öne sürülen polihidroamnios mekanizmalarıdır(64). Bunun yanında polihidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sıkı ilişkili (% 45) olarak bildirimmiştir (65).

Diğer anomaliler

Tek umbilikal arter normale göre beş misli sıklıkta gözlenmiştir ve görüldüğünde başka yapısal anomaliler, polidaktili, vertebral anomaliler, talipes veya clubfoot ile kalp ve büyük damar anomalileri özellikle aranmalıdır.

2-Hipoglisemi: Özellikle ilk üçayda görülen oldukça ciddi bir sorundur. Acil müdahale edilmezse kalıcı nörolojik sekeler dahi oluşabilir. Ayrıca teratojenik etkileri de mevcuttur. Deneysel çalışmalar da çok kısa dahi olsa hipoglisemik dönemlerin de yapısal kusurlara neden olabileceğini göstermektedir (66). Bu, kritik bir dönemde özellikle sinir sisteminin gelişimi sırasında embriyonun enerji ihtiyacının karşılanamamasına bağlı olabilir. Embriyogenezin daha ileri safhalarında hipogliseminin teratojenik etkisi, muhtemelen oksidatif metabolizma sayesinde onarılabildiğinden görülmeyecektir(67). İnsan çalışmalarında hipoglisemi teratojenitesine ilişkin yeterli delil bulunmamaktadır. Annede önemli hipoglisemik ataklar gözlenen serilerde doğumsal malformasyon artışı izlenmiştir(68).

3-Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin direnci nedeniyle hiperglisemi gelişir. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin ihtiyacının azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glukozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, ilaç dozu glukozu normal sınırlarda tutacak şekilde

ayarlanmalıdır. İnsüline en fazla gereksinim 20-30. haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve doğum sonrası birinci günde kullanılan doz, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısıdır (69).

4-Ketoasidoz: Fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir ve maternal mortalite yaklaşık % 1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etkenlerden biridir. Hayvan deneylerinde β -hidroksibutiratın büyüme geriliği ve malformasyon yaptığı gösterilmiştir (70). Diyabetik ketoasidoz son yıllarda giderek az rastlanan bir sorun olup, % 9.3 civarında gözlenir (71). Gebede ise diyabetik ketoasidoz çabuk gelişir ve gebe olmayana oranla daha düşük düzeyde glukoz seviyesinde gerçekleşebilir. Stres, infeksiyon, insülin dozunun unutulması ya da yetersiz kalması ve β -sempatomimetiklerin kullanımı diyabetik ketoasidozu kolaylaştırır(72). İnsülin yetersizliği neticesinde hiperglisemi ve glukozuri gelişir. Ozmotik diürez sonucunda, idrar ile potasyum, sodyum ve su kaybı olur. Plazma hacminin azalması nedeni ile hiperglisemi daha da artar ve glukagon, katekolamin salınımı artar (73). İnsülin yetersizliği sonucu oluşan lipolizin artışı ile yağ asitlerinin karacigerde oksidasyonu artar ve keton cisimler (aseton, β -hidroksibutirat ve asetoasetat) oluşur. Bunun neticesinde de metabolik asidoz oluşur. Serum ozmolaritesindeki artış ise hücre içi su kaybından dolayı doku hasarına neden olur. Bu tablo hem anne hem de fetus yaşamını ciddi risk altına sokar. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, aseton kokusu, çabuk ve derin solunum, hipotansiyon ve şuur bulanıklığı gözlenir. Hiperglisemi, ketonemi ve ketonuri ile tanı sağlanır. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerinde, plazma bikarbonat 15 mEq/l'den az ve arteriyel pH 7,3'ten düşüktür. Ancak gebelikte ketoasidozun 300 mg/dl altında da gelişebileceği bilinmelidir(74). Kan gazları asidozu belirler. Böyle bir gebe, yüksek maternal ve perinatal mortalite nedeni ile, yoğun bakım şartlarında süratle tedavi altına alınmalıdır.

5-Enfeksiyonlar: Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar kandida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Gebelikte böbrek kan akımı ve GFR (glomeruler filtrasyon hızı) artar. Normalde gebelerde günde 300 mg'a kadar glikozuri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelikte pelvik taban kaslarının gevşemesi, mesanede idrar birikiminin artması ve bakterilerin çoğalması için glikozun besin olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit görülme sıklığı % 4 olduğundan asemptomatik bakteri ürinin tedavisi önemlidir. Yara yeri enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetlilerde sıktır. Operasyon öncesi önleyici antibiyotik verilmelidir.

6-Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi sıklığında artış: Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. GDM ile preeklampsi birlikteliği tanımlanmasına karşı hangi mekanizmalar ile oluştuğu halen tam olarak ortaya konamamıştır. Gebe kadının anormal endotelinin, yükselmiş anjiotensin 2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostosiklin (PGI2) yapamadığı düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5–10 arasında görülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinuri gibi damarsal sorunları olan diyabetik gebelerde daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı normal olanlara göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir. Bilindiği gibi hiperinsulinemi ile tetiklenen glukoz intoleransı kan basıncı yüksekliği ve kötü lipid profili değişiklikleri Sendrom X olarak adlandırılır (75).

İnsülin direnci ile yüksek kan basıncı ve obezite arasında bağlantı gösterilmiş ve erkeklerde, gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden sorunların glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir (76). Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regüle olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur (77). Ayrıca Lindsay ve arkadaşları OGTT'de tek değeri bozuk olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla preeklampsi gözlendiğini bildirmiştir(78). Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insülin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır (79). Son yıllarda glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti ile bağlantı kurulan yayınlar mevcuttur (80). Bu sorun diyabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insülin direncinin rolü olduğu görülmektedir ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak süre gelen insülin direnci değişiklikleri olduğu düşünülmektedir.

7-Polihidroamnios: Diyabetin kötü kontrolü, artmış amnios sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde hidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Nitekim Lufkin hidroamnioslu hastaların % 85-88'inde maternal diyabet dışında başka bir neden bulamamışlardır(81).

8-Erken doğum: Tanım olarak, 37. gebelik haftasından önce olan doğumları ifade eder. Tüm gebeliklerde yaklaşık %11 sıklığında gözlenir. Yetersiz akciğer gelişimi ve ciddi nörolojik sekellerin gelişebilme ihtimalinin fazla olması nedeniyle, akciğer gelişiminden emin oluncaya

kadar doğum durdurulmaya çalışılmalıdır (82). Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsulinemi, asidoz), bu ilaçların diyabetik gebelerde kullanımını sınırlandırmıştır. Erken doğum tehtidi olan diyabetik anneler için glukoz metabolizması üzerine etkisi olmayan kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır.

9- Makrozomi : Gebelikteki glukoz intoleransının en önemli fetal etkisi makrozomidir. Vaginal doğumda omuz takılması ile sezaryen ve operatif doğum sıklıklarını arttıran esas faktördür. GDM ‘a bağlı gelişen omuz takılmasının neden olduğu Erb palsisinin görülme sıklığı %5 kadardır. Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır (83). LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır (Bazı çalışmalarda ponderal indeks 2.85'in üzerinde bulunan fetuslar LGA olarak değerlendirilmiştir(82). Ponderal indeks = Ağırlık(gr)x100/boy(cm)³. Fetal makrozomi GDM’lu gebelerde %20 – 30 arasında görülmektedir. Bazı araştırmacılar ise amniyotik sıvıdaki insulin düzeylerini araştırmış ve makrozomiyle ilişkili bulmuşlardır(85). Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreastan 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve ölçülebilen değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. İnsülin reseptörlerinin 11-12. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşmalarına rağmen insüline eğilim kazanmaları ancak ileri gebelik haftalarında gerçekleşir (86). Fetusun karbonhidrat metabolizması büyük oranda insüline bağımlı değildir. İki grup üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında kontrol grubuna sadece glukoz infüzyonu yapılırken deney grubuna glukozla birlikte fetusun insulin salgısını baskılamak için somatostatin de verilmiş ve sonuçta glukoz yıkılımının her iki grupta farklı olmadığı izlenmiştir(87). Bu durumda fetal insülinin rolü büyük ölçüde fetal gelişmenin düzenlenmesini sağlamaktır. Bugünkü bilgilerin ışığı altında insülin plasentadan geçemez. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal kökenli olduğu kabul edilir. Bu nedenle anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetus üzerinde etkili olamaz.

Gebelikte GDM tanısı almamış, bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde de makrozomi gelişme ihtimali diğer gebelere oranla iki kat artmıştır. Ancak genel olarak bakıldığında GDM’ in makrozomi görülme sıklığı üzerine etkisi fazla değildir. Kanada Toronto Çalışmasında 4000 gramın üzerinde doğum yapan gebelerin %91’ inde glukoz tolerans testi normal olarak bulunmuştur (88). Glukoz yükleme testlerindeki artan glukoz

değerleriyle görülen makrozomi arasında bir bağlantı olduğu gözlemlenmiş olmasına karşın doğum kilosunda en önemli belirteç annenin vücut kitle indeksinin olduğu öne sürülmektedir (89). Sonuç olarak uygun tedavi ile 4500 gramı aşan doğumlar yaklaşık %50 azaltılabilir.

Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvuru alan bir inceleme yöntemidir. LGA (Gestasyon haftasına göre büyük) fetuslar iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi diyabeti olmayan kadınlarda görülen ve fetal baş, karın çevresi, boy ve ağırlık ölçülerinin % 90 percentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Bu tip fetuslar çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diyabetik anne fetusları olup baş ve femur ölçüleri % 90 percentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 percentilin üzerinde bulunur(90). Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adale gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak büyüme ve gelişmeye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar(91). İnsulin düzeyi yüksekliğinin beyin üzerinde büyüme açısından fazla etkisi olmaması nedeniyle biparyatel çap ile makrozomi tayini yapılmasının hatalı olacağı kabul edilmektedir(92). LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvuru alan ölçüm fetal karın çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal karın çevresinin ölçülmesi ve bu değer gebelik haftasına göre % 90 percentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür (93). Landon diyabetik gebelerde 32. gebelik haftasından sonra fetal karın çevrelerinde hızlı bir artış olabileceğini bildirmiştir (94). Bu çalışmaya göre karın çevresindeki artış 1.2 cm/hafta üzerinde olursa % 84 duyarlılık ve % 85 özgünlük ile fetal makrozominin gelişeceğini bildirmişlerdir.

10- Müdahaleli doğum: Makrozomi, IUGR (Rahim içi gelişme geriliği) ve geliş anomalilerine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır (95). Özellikle glukoz kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur(96). Gerçekten de diyabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nisbette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğumun uyarılmasındaki başarısızlık ve fetal sıkıntıdır. Coustan, 4500 gr üzerinde ağırlığı olan fetuslar, obstetrik hikayelerinde omuz takılması ve fetal sıkıntı olan gebelerin 40. haftada abdominal yoldan doğurtulması önerilmektedir(97). Bunun dışındaki vakalarda normal vaginal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur(96).

Diyabette Perinatal mortalite :

Diyabetik gebelerde fetal ölümlerin görülme sıklığı artmıştır. Ölü doğum hızı % 1.6 ile 38.1 arasındadır. Fetuslar genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedirler. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

Yüksek ölüm hızları için üç neden ileri sürülmüştür:

1. Uteroplasental dolasımda yetmezlik: Diabetes mellitusta klinik tablo ağırlaştıkça perinatal mortalite artmaktadır. Bu durum, uteroplasental dolaşımda yetmezliğe bağlıdır. Klinik tablonun şiddeti, intrauterin gelişme geriliği ve hipertansiyon şiddeti ile ilişkilidir. Uteroplasental dolaşım yetmezliği , makrozomik ölü doğumları açıklamadığı için başka nedenler öne sürülmüştür.

2. Maternal ve fetal hemoglobinin oksijene ilgisinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi: Maternal kanın oksijene ilgisinin artması fetusun oksijenlenmesini engelleyen bir nedendir. Diyabetik kontrolü yetersiz olan gebelerde yüksek HbA1c seviyeleri maternal kanın oksijene ilgisini arttırmakta ve dokuların oksijen almasını azaltmaktadır (98). Maternal ve fetal kanda artan laktat ve keton cisimleri anne kanının oksijene ilgisini arttıran diğer nedenlerdir. Diyabetik ketoasidozun % 30-50 oranında fetal mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Koyun fetuslarında β - hidrosibutirik asit verilmesi sırasında fetal PaO₂ seviyesi azalmış, fetal laktat seviyesi artmış, uterus kan akımı % 12 azalmıştır. Bu değişikliklerin, annede katekolaminlerin salgılanması sonucunda ortaya çıkan uteroplasental vazokonstriksiyona, fetal kanın oksijen ayrışma eğrisinin sola kaymasına ve fetal keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (99).

3. Hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durum: Süre gelen fetal hiperglisemi fetusun arteriyel oksijen miktarında azalma, oksijen tüketiminde artış ve fetal eritropoetin seviyesinde artış ile birlikte (100). Bjork, diyabetik gebeliklerde koriyonik villus dallanmasında, sinsityal düğümlerde artış tesbit etmiştir. Bu değişikliklerin süre gelen fetal hipoksemiye dengeleyici olarak geliştiği ve fetusla anne arasında oksijen değişiminin gerçekleştiği yüzeyi arttırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (101). İntrauterin ölüm hızı doğuma yaklaştıkça artmakta ve 34. haftada % 2.8 iken, 39. haftada % 21.6'ya çıkmaktadır. Bu nedenle diyabetik anne fetüslerinin 35-38. haftalarda doğurtulması tavsiye

edilmiştir. Ancak, perinatal bakımdaki gelişmeler sonucunda, ani fetal ölüm riskinde belirgin azalma meydana gelmiştir. İsveç'te, 1960 ile 1980 yılları arasında perinatal mortalite % 24.3'den % 1.1'e düşürülmüştür. Fakat öldürücü malformasyonlar nedeniyle bebek ölümü hala normal topluma göre iki misli fazla bulunmuştur (102). Bir diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite aşikar diabetes mellitusta % 15.2'den % 2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta % 6.7'den % 0.5'e düşmüştür (103).

Gebeliğin diyabete etkisi:

1-Retinopatiyi artırır.

2-Nefropatiyi hızlandırır.

3-Nöropatiyi artırır.

4-İnsülin ihtiyacını artırır.

5-Glikozuri sıklığını artırır.

6-Ketoasidoza meyil vardır.

Diyabetik retinopati: Diyabetin en önemli sorunudur. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren artan PRL, retinopatiye olumsuz etki yapar. Hiperglisemi, proteinüri ve nefropati, retinopatiyi ağırlaştırır. İlk görülebilen lezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksudalar oluşur ve proliferatif retinopatiye gidiş başlar. Kötü kontrollü diyabetiklerde kan glukozunun hızla normale düşmesi proliferatif retinopatiyi artırır. Birçok araştırmadan çıkarılan ortak sonuç, gebeliğin, retinopatinin seyrini gebelik sırasında kötüleştirdiği ve doğumu takiben retinopatinin bir miktar düzeldiğidir. Konsepsiyon sırasında retinopatisi olmayan, gebeliğinde retinopati gelişen hastalarda doğum sonrası retinopatinin tam olarak iyileştiği izlenmiştir.

Diyabetik nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir ve gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diyabet sorunudur. HbA1c değeri % 10'u aştığında diyabetik nefropati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla birlikte olduğundan preeklampsi riski % 60'lara çıkar. Nefropati, aşikar proteinüri (500 mg/gun) olması ile tanımlanır. Mikroskobik albuminüri varlığının tespit edilmesi, yüksek risk grubunun belirlenmesi ve damarsal sorunların erken dönemde yakalanması açısından faydalıdır.

Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları:

Gebelerin yaklaşık % 0,2 ile % 0,3'u daha önceden diyabet tanısı almış iken, gestasyonel diyabetin görülme sıklığı % 1-4'tür. Bu Türkiye'de her yıl 15.000–75.000 diyabetik anne bebeği doğduğu anlamına gelir. 1950'li yıllarda gelişmiş ülkelerde % 50 gibi yüksek bir oranda olan gebelik diyabetine bağlı fetal kayıp, 1980'den sonra diyabetik gebelerin sıkı kontrolü sayesinde %2-4 oranına düşmüştür. En önemli mortalite nedenleri doğumsal malformasyonlar ve “açıklanamayan, ani” fetal kayıplardır. Tüm tedavi ve takip çabalarına rağmen bu hususlarda ölüm oranları indirilememiştir.

Diyabetik anne bebeğinin sorunları: Doğumsal malformasyonlar, RDS, erken doğum (Sibai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDM'lu kadınların % 9'u 3 haftadan erken doğum yaparken kontrol grubunda bu oran % 4 bulunmuş.), ani ve süre gelen hipoksi, doğum travması ve asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, hipertrofik ve konjestif kardiomyopati, gelişme geriliğidir. Diyabetik anne çocuğunda hiperinsülinizm vardır. Bu neonatal hipoglisemilerin nedenidir. Hiperinsülinizmin neden olabileceği organik ve işlevsel bozukluklar şunlardır :

1-Bazı organların yaşamsal işlevleri ve gelişimleri bozulur

- a) Akciğerlerde hiyalin membran hastalığı (RDS)
- b) Karaciğer ve kemik iliği eritroblastosiz fetalis (Sarılık)
- c) Yağ dokusu ve lipid metabolizması artmış lipojenez (Makrozomi)
- d) Dalak retiküloendotelyal sistem, hipoksemi (Polisitemi)

2-İskelet dokusu: Gelişim halindeki bu doku insüline çok hassastır. Hemen yeniden yapılanma başlar ve malformasyona neden olur. Diyabetik annelerden doğan çocukların geleceği konusunda yapılmış bazı çalışmalarda bu çocukların ileri yaşlarda % 16'sında OGTT sınırda bulunmaktadır, % 18 de OGTT anormal bulunmaktadır, % 1 de 20 yaştan önce diabetes mellitus gelişmekte, % 8 de düşük insülin cevabı alınmakta, % 28 de yüksek insülin cevabı, %36 de ilerde aşırı kilolu duruma girmektedirler.

Tablo – 3 : Diyabetik anne bebeğinde karşılaşılan sorunlar ve nedenleri*

Sorun	Mekanima-sebep
Fetal ölüm	Plasental yetmezlik,hipoksi,hipoglisemi
Konjenital malformasyonlar	Hiperglisemi, genetik yatkınlık, vasküler komplikasyonlar, metabolik yarıkların yol açtığı teratogenez
Makrozomi	Hiperinsülinizm
Hipoglisemi	Hiperinsulizm (doku glukoz alımının artması, Artmış yağ mobilizasyonu)
TipI Respiratuar Distres Sendromu (RDS, Hyalen Membran Hastalığı)	Surfaktan sentezinin insulin ile antagonize olması
Tip II RDS (Islak akciğer sendromu)	Erken sezaryen uygulanması
Polistemi-Hiperviskozite	Eritropoietin artışı, fetal hipoksi, fetusta oksijen rezervinin azalması
Renal ven trombozu	Polistemi, dehidratasyon
Hiperbilirubinemi	Eritropoietin artışı, bilirubin üretiminin artması, hepatik konjugasyon yetmezliği
Hipokalsemi	Paratiroid hormonun azalması, hipomagnezemi
Küçük sol kolon sendromu	Gastrointestinal sistem motilite eksikliği
Kardiyomyopati	Septal hipertrofi

(*Volkan Yumruk, Diabetes Mellitus ve Gebelik. Galenos, 1998)

Gebelik Sonrası Dönem :

Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra % 30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder(104). Gestasyonel Diyabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı, genel olarak hızla düzelme gösterse de bu hastalar sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar.

Son otuz yılda yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GDM sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (% 34 ve % 87.5 gibi). Bunun nedeni DM tanısında kullanılan OGTT kan glukozu kriterlerinin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan; NDDG kriterleri gibi). Doğum sonrası bozulmuş glukoz tolerans testi bulunan 120 olgu 17 yıl izlenmiş ve DM % 40 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 10 bulunmuştur. Diyabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl % 9.5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür(105).

GDM' de Tarama ve Tanı :

Yukarıda anlatılanların sonucunda gestasyonel diyabetin anne ve fetusta yarattığı sorunlar en azından taranması gereken bir durumun varlığını işaret etmektedir. Ancak taramanın nasıl, ne zaman, kime yapılması gerekliliği konusunda ne yazık ki tüm dünyada kabul görmüş standart bir yöntem bulunmamaktadır. Birleşik Devletler ve Avrupada bazı gruplar GDM'ü taramanın pahalı ve kesin kanıtlara dayanmadığı için yapılmasının gerekli olmadığını düşünmektedirler. Bu konuda pek çok araştırma yapmış Coustan' ın belirttiği gibi "bilimsel kanıtlar taramayı desteklemiyor". Ancak hekimler pek çok durumda düzey I kanıtlara (uygun çift körlü, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmiş kanıtlar) göre hareket etmemektedirler. ACOG'un 1996 yılında kadın doğum hekimleri arasında yaptığı bir çalışmada, hekimlerin %94'ünün tüm gebelere GDM taraması için bir glukoz tolerans testini önerdikleri ortaya çıktı.

Tarama bütün gebelere yapılmalı mı ?

Hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, riskli hasta popülasyonunu saptamaktır. Perinatal morbidite glukoz intoleransının derecesine bağlı ise yüksek riskli grupta mümkün olduğunca erken tarama yapmak akılcı bir yaklaşım olabilir. 1980'lerden beri diyabet

taraması üzerine çeşitli çalışma gurupları oluşturulmuş ve taramada bir fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır.

1998'den önce Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Birinci, İkinci ve Üçüncü Uluslararası Diyabet Çalışma guruplarının önerdiği gibi genel taramayı öneriyordu. 1994 yılında ilk kez Seçici tarama, Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tarafından genel taramanın yanı sıra 30 yaşının üzerinde gebelere ve 30 yaşın altında ancak risk faktörü olan gebelere önerilmeye başlandı(106). Amerikan Koruyucu Hizmetler Gücü (U.S. Preventive Services Task Force) ise GDM için genel yada seçici taramayı yeterince kuvvetli kanıtlara dayanmadığından önermiyordu.

1997' de ADA'nın "Diyabetes mellitusun tanısı ve sınıflanmasında Uzmanlar Komitesi Raporu" tarama hakkındaki yaklaşımları değiştirdi(107). Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu 1998'de GDM için risk faktörlerini tanımladı (1) ve seçici GDM taramasını önerdi.

En son 2003 yılındaki ADA Eksperler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir (13). GDM üzerine en son yapılan Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması'nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu bildirildi, Tablo 4 de bu risk gurupları ve tarama için öneriler görölmektedir (13).

Tablo 4 : Gestasyonel Diyabetes Mellitus İçin Seçici Tarama*

Düşük Risk (Aşağıda tanımlanmış özelliklerin hepsi mevcutsa rutin tarama önerilmez.)	Orta Risk (24-28. haftalar arasında tarama testi önerilir.)	Yüksek Risk (ilk antepartum vizitte tarama yapılır; gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28 haftalar arasında tekrar edilir.)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 25 yaşın altındaki gebeler 2. Kötü obstetrik öyküsü olmayan gebeler 3. Yüksek riskli etnik grupta olmayan gebeler 4. Normal kilodaki gebeler (Vücut Kitle indeksi (BMI) <27 kg/m²) 5. Birinci derece akrabalarında Tip II diyabet olmayan gebeler 6. Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmayan gebeler 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Latin kökenli, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler 2. Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Belirgin obezite (BMI>27kg/m²) 2. Birinci derece akrabada tip II DM öyküsü 3.Önceki gebeliğinde GDM olan 4. Glukozurisi olan gebeler 5.Glukoz intöleransı öyküsü

*Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu (1998) (106).

* Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması önerileri Metzger ve ark. dan adapte edilmiştir.

** Yerli Amerikan, siyah, güney veya dogu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakileri kapsar.

GDM TARAMA YÖNTEMLERİ :

GDM tanısı için çeşitli tarama yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar içinde en yaygın kullanılanı 50 gr oral glukoz tarama testidir (50 gr OGTT). Bu testin bütün gebelere mi, yoksa GDM için risk faktörü olanlara mı uygulanması gerektiği konusunda farklı görüşler vardır. Bu çalışmanın amacı 50 gr OGTT'nin tüm gebeler yerine sadece GDM için risk faktörüne sahip gebelere uygulanmasının yeterli olup olmayacağını araştırmaktır. Buna göre %10-36 gebeye tarama gereksinimi ortadan kalkarken (109), %1-3 GDM'li gebe atlanmış olacağı öngörülmektedir(110).

Tarama programları iki şekilde yapılabilir:

1- İki basamaklı tarama : 50 gr oral glukoz tolerans testi yapılır, sonuç belirlenen eşik değer üzerinde ise 100 gr oral glukoz yükleme testine geçilir.

2- Tek basamaklı tarama : 50 gr tolerans testi yapılmadan 100 gr testin direkt uygulanmasıdır. Son olarak 1997'de bu tarama için 75 gr 2 saatlik OGTT önerilmiştir(111).

Genellikle glukoz tolerans testinin gereksiz yere yapılmasını önlemek amacıyla iki basamaklı tarama kullanılır. Tek basamaklı tarama genellikle diyabet ve gestasyonel diyabetin sık görüldüğü (örn. bazı yerli Amerika popülasyonu, siyah ırk) gruplarda uygulanabilmektedir.

İki basamaklı yöntem kullanıldığında, son yemeğin zamanı veya günün hangi saati olduğuna bakılmaksızın yapılan 50 gr'lık glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukozu ölçülür. Kan şekerinin 140 mg/dl (7,8 mmol/L) veya üzeri olması, gestasyonel diyabetli kadınların %80'ini tanıyacaktır. 130 mg/dL ve üzeri bir değer kullanılması bu sonucu %90'ın üzerine çıkaracaktır, ancak 140 mg/dL eşiği kullanıldığında %14-18 olan pozitiflik oranı %25'e çıkacaktır. Eşik değer 130 mg/dl alındığında duyarlılık %10 artacak fakat tanısal glukoz tolerans testinin uygulanması popülasyonun %14'ünden %23'e çıkarak maliyeti artıracaktır(33).

ADA ve ACOG plazmada eşik değer olarak 140 mg/dl'yi önermektedir(2,5). Açlık kan şekeri eşik değerlerine göre GDM belirleme oranları Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5 : 50 gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı (112).

1.Saat Glukoz Eşik Değeri	Testin GDM Belirleyebilme Duyarlılığı %
135-144 mg/dl	14,6
145-154	17,4
155-164	28,6
165-174	30
175-184	50
>185	100

İki aşamalı testte, önce 50g glukoz yüklemesinden 1 saat sonra kanda glukoz düzeyine bakılır şayet eşikdeğerin üzerinde ise 3 saatlik 100g oral glukoz tolerans testi yapılır. 50g glukoz yükleme testinde eşikdeğer konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşikdeğer 140mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15’de 3 saatlik OGTT’ye geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık beşte biri atlanmaktadır (113). ADA (American Diabetes Association), ACOG ve Dördüncü Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Çalışma Konferansı plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl’yi önermektedir(106). O’Sullivan’ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dl’ dir. Bu değerın Sensitivitesi %79, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı konulmuş olan hastaların % 10’nun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dl arasında olduğu görülmüştür. Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değerinin sensitivitesi % 100’ü bulmaktadır. Ancak 1998’ de Carr GDM üzerine yaptığı derlemede, eşik değerin 130 mg/dl olarak alındığında vaka başına maliyetin yaklaşık 57\$ arttığını hesapladı(114). Ayrıca gebeliğin yüksek riskli olarak tanımlanmasının gebede yarattığı gerginlik ve perinatal sonuçları pek fazla değiştirmedigine dikkat çekti.

Tek basamak tarama 50 gr yükleme testi yapılmadan 100 gr testin direkt uygulanmasıdır. Son olarak 1997’de bu tarama için 75 gr 2 saatlik OGTT önerilmiştir. Tek basamaklı tarama genellikle diyabet ve gestasyonel diyabetin sık görüldüğü (örn. bazı yerli Amerika popülasyonu, siyah ırk) gruplarda uygulanabilmektedir.

“Jelibon” Testi

50 gr test için hazırlanmış ticari glukoz içecekleri mevcuttur. Ancak bazı gebelerde bu kadar glukoz çözeltisi bile bulantı, kusma ve fenalık hissi yaratıp testin yapılmasına engel olabilmektedir. Böyle hastalarda 28 adet , basit karbonhidrat içeren jelibon şekerlemeleri verilerek de testin yapılabileceği ileri sürülmüştür (115). Testin duyarlılığı ve özgüllüğü 50 gr yüklemesiyle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Sınırlı sayıdaki çalışmaların bazılarında eşik değerin 120 mg/dl olduğunda duyarlılığın artırılabilmesine dair iddialar bulunmasına karşın tüm gebeler için glukoz tolerans testlerine karşı bir alternatif olarak önermeye yetecek kanıt bulunmamaktadır. Ancak glukoz tolerans testini kaldıramayan gebelerde kullanılabilir.

GDM taramasında diğer yöntemlerden biri olan idrarda glukoz taranması, eskiden GDM ve bozulmuş glukoz toleransının taranmasında sıkça kullanılmış olsa da özgüllüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik oranı olması nedeniyle günümüzde taramada pek fazla tercih edilmemektedir (116).

Rastgele kan glukoz ölçümü

Antenatal muayeneye gelen gebelerden hemogram istenirken kan şekerine de bakılıp ona göre GTT (Glukoz tolerans testi) yapma fikri kulağa hoş gelmekle beraber, hangi değerin üzerinde GTT yapılacağı konusu net değildir. Son yenilen yemekten 2 saatten az geçmişken bakılan kan glukozunun 116 mg/dl (6,4 mmol/L) ‘nin üzerinde olması , son yenilen yemekten 2 saatten fazla geçmişken bakılan kan glukozunun 105 mg/dl (5,8 mmol/L)’yi aşması halinde GTT önerilebilir. Buna göre yapılan taramanın duyarlılığı yaklaşık %40 iken özgüllüğü %70-80’lerdedir (117). Ancak risk faktörlerine göre aramanın duyarlılığı daha yüksektir.

Aclık kan glukozu ölçümü

Bu test gebeler açısından rastgele ölçüme nazaran daha az pratiktir. Taramadaki özgüllüğü %50-75, duyarlılığı ise %70-90 arasındadır. Eşik değer ise tartışmalı olmakla beraber, 4,1 mmol/l (75 mg/dl) ve 4,8 mmol/l’dir (85 mg/dl). Bu değerlerin altındaki

değerlerde GTT'ine gerek olmadığını söyleyen Kanada çalışmasında eşik değerin altındaki gurubun ancak %1'inde GDM geliştiğini ve bu yöntemle GTT uygulamalarının %50 azaldığını belirtmektedirler(118). Glikolize Hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümü GDM taramasında araştırılmış olan bu ölçümlerin sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır(119). Ancak tedavinin takibinde yararları olabilir.

HbA1c

Glikozile hemoglobin insan eritrositlerinde düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin N terminal amino grupları ile glikozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır(120). Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş olarak ve enzimatik olmayan bir yolla oluştuğunu göstermektedir .Bu nedenle, glikozile hemoglobin ölçümünün 4 ile 6 haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur(121). Kan glukoz yoğunlukları normali aşarsa, glikoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır. Bu glikoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 2-3 ay önceki plazma glikoz değerleri hakkında bilgi verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir.

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (111) :

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla ondört saatlik açlık gereklidir.

3-En az üç gün kesintisiz diyet (günde en az 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4-Test süresince hasta oturur durumda olmalı, efor sarfetmemelidir.

GDM TANI KRİTERLERİ :

Gestasyonel diyabetin kesin tanısı için optimal glukoz toleransı testine dair uluslararası görüş birliği yoktur. Dünya Sağlık Örgütü 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermektedir ve bu yaklaşım sıklıkla Avrupa'da kullanılmaktadır(121).

ABD' de 100 gr kullanılarak yapılan testin bir gecelik açlık sonrasında uygulanması standarttır(4,5,30). 100 gr OGTT'nin bir hafta sonra tekrarlandığında %25 kadında aynı sonucu vermediği tespit edilmiş , bunun da ilk test yapılırken maternal strese bağlı olarak artan norepinefrinin glukoneogenetik etkisine bağlanmıştır(122). Bu yüzden hangi glukoz eşik değerinin gestasyonel diyabet tanısı için kullanılacağına dair görüş birliği yoktur.

1964 yılında O'Sullivan ve Mahan gestasyonel diyabet tanısı için 752 gebeye 2. trimester sonu ve 3. trimesterde 100 gr 3-saatlik tolerans testi uygulamışlar, bu hastaların venöz tam kanındaki dört adet glukoz seviyesinin (açlık, 1.saat, 2.saat, 3.saat) ortalaması ve standart sapmaları günümüzde kullanılan eşik değerlerin başlangıcını oluşturmuştur(123). 1970'li yılların sonunda, laboratuvarların kan glukoz seviyesini plazma veya serumda ölçmeye başlamasına kadar bu venöz tam kan değerleri kullanılmıştır. Plazma ve serum glukoz değerleri tam kan glukozundan ortalama % 14 daha yüksektir.

1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) O'Sullivan'ın değerlerini bu değişikliğe göre yeniden düzenlemiş (124) ve 1982'de Carpenter ve Coustan O'Sullivan'ın değerlerini örnek olarak yeni eşik değerleri bildirmiştir. Bu değerler NDDG değerlerinden 5-10 mg/dl düşüktür(125). ABD'de yapılan araştırmalarda tarama programlarında % 77 Ulusal Diyabet Veri Grubu değerlerinin kullanıldığını ortaya koymuştur (126).

En son 1998 yılında Dördüncü Uluslararası GDM Atölye Çalışması Konferansı'da Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınması önerilmiştir(1,21). Tablo 6'da gestasyonel diyabet tanısı için 100 gr OGTT'nin bu eşik değerleri ve tip 1 veya tip 2 diyabet için açlık ve randomize kan şekeri değerleri görülmektedir.

Tablo 6: Gebelikte diyabet tanısı; Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı (1).

Ölçüm zamanı serum)		Glukoz konsantrasyonu (venöz plazma veya serum)	
		Tip 1 veya 2 DM	GDM
		m g / d l	
Herhangi bir zaman		> 200	
Açlık		126	95
75 veya 100 gr	1.saat	-	180
OGTT	2.saat	-	155
100 gr OGTT	3.saat	-	140

Tablo 7’de Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün önerdiği plazma eşik değerleri görülmektedir (127,124).

Tablo 7. Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri* (127,124)

	Ulusal Diyabet Veri Grubu 1979 (NDDG)	Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)1994	
Oral glukoz tolerans testi için yükleme dozu, gr	100	100	75	75
Açlık kan şekeri	105	95	95	140
1.saat	190	180	180	-
2.saat	165	155	155	200
3.saat	145	140	-	-

*NDDG ve ADA değerlerinden en az ikisinin, WHO değerlerinden en az birinin eşit veya yüksek olması gestasyonel diyabet tanısı için gereklidir. Kan şekeri değerleri mg/dl’dir.

75 gr veya 100 gr OGTT sonrasında, Tablo 8’deki kan glikozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur . 75 veya 100 gr OGTT’de bir değer yüksek bulunduğu seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT’de tek değerde anormallik saptanırsa 32’inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastalarda makrozomi ve polihidramniyoz riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. 50 g glikoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT’nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (128). GDM’lu kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glisemik durumlarını araştırmak için 75 gr OGTT yapılmalıdır.

TABLO – 8 : 100 gr ve 75 gr OGTT eşik değerleri

Zaman	Tam Kan*	Venöz**	Venöz***
	O'Sullivan - Mahan	(Plazma/Serum)	(Plazma/Serum)
		Somogyi-Nelson	(Glukoz oksidaz /
		Tekniği ile	Hekzokinaz)
			Carpenter&Coustan
Açlık	mg/dl 90	105	95
1.saat	165	190	180
2.saat	145	165	155
3.saat	125	145	140

* Orijinal O'Sullivan ve Mahan değerleri,1964, (123)

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

*** Carpenter ve Coustan'ın önerdiği düzeltilmiş değerler,(Glukoz oksidaz tekniği ile) 1982,129

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak-Nisan 2010 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesine rutin gebelik takibi nedeni ile başvuran 24-28. haftalar arasındaki 204 gebenin katılımı ile prospektif olarak yapıldı. Polikliniğimize başvuran gebeler gestasyonel diabetes mellitus açısından risk faktörlerine sahip olup olmamalarına göre iki ayrı guruba ayrıldı. Aydınlatılmış hasta onam formları ile yapılacak çalışmaya dair hastalara ayrıntılı bilgi verildi ve ayrı ayrı onamları alındı. Düzenlenmiş hasta tanımlama formları ile hastaların kimlik bilgileri, protokol numaraları , yaş, adres ve telefon bilgileri, boy ve kiloları , vücut kitle indeksleri , doğum sayıları, önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü , son adet tarihi ,özgeçmiş, soygeçmişleri, kullandığı ilaçlar, önceki gebeliklere ait makrozomik bebek öyküsü, gebelik toksemisi, prematür doğum, abortus ve anomalili bebek öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Olguların gebelik haftaları son adet tarihlerine göre hesaplandı ve varsa erken gebelik haftalarında yapılmış ultrasonografilerle konfirme edildi.

Ayrıca başvuran hastalara obstetrik ultrasonografi yapılarak fetal kilo ve amniotik mayi indeksleri değerlendirildi. Ultrasonografide fetal ekstremitte ve kordonun olmadığı alanlarda amnios sıvı düzeyleri ölçülüp tek kadran için sınır ≥ 8 cm, 4 kadran içinse ≥ 24 cm olması polihidroamnios olarak kabul edildi.

Fetal baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu ölçülerek ortalama fetal ağırlık hesaplandı ve persantil eğrileri ile değerlendirildi. 90 persantil ve üzeri fetal makrozomi olarak değerlendirildi.

Hasta tanımlama formlarında gestasyonel diabetes açısından risk faktörleri şu şekilde belirlendi.

- 1- Obezite (Vücut kitle indeksi >30 kg/m²)
- 2- Önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet anamnezi
- 3- Birinci derece akrabalarda tip 2 diyabetin olması
- 4- Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü (>4000 kg)
- 5- Prematür doğum (24-37. gebelik haftasından önceki doğumlar)
- 6- Önceki gebeliklerinde Polihidroamnioz (amnios mayi >24 cm)
- 7- Şimdiki gebeliğinde Polihidroamnioz (amnios mayi >24 cm)
- 8- İntrauterin ölü bebek

- 9- Üç veya daha fazla abortus anamnezi
- 10- Anomalili bebek öyküsü
- 11- İleri yaş gebelik (>35)
- 12- Glukozüri varlığı
- 13- Şimdiki gebelikte fetusun haftasına göre iri olması (>90persantil)
- 14- Önceki gebeliklerde toksemi öyküsü

Gebeler bu risk faktörlerinden en az birine sahip olup olmamasına göre iki farklı guruba ayrıldı. 210 gebenin 102 i gestasyonel diabet açısından en az bir risk faktörüne sahipken 108 gebede her hangi bir risk faktörü saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen bütün gebelerden ayrıntılı anamnez alındı. Gebelik öncesinde tip1 veya tip 2 diyabet veya herhangi bir düzeyde karbonhidrat intöleransı saptanmış olan hastalar çoğul gebeliği olan hastalar, tanısı konmuş endokrinopatisi, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar ve 18 yaşın altındaki gebeler ile insülin salgısına ya da duyarlılığına etki edebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma gurubuna alınmadı.

Ayrıca gebelerde glukozüri varlığını saptamak için idrarda glukoz araştırıldı. ++ ve üzerindeki değerler (yaklaşık 5,6 mmol/L) glukozüri olarak kabul edildi.

Gebe polikliniğimize başvuran tüm gebelere 24-28. hafatalrda GDM taraması için 50 gr OGTT yapıldı. Solüsyon hastalara 8 saat açlığı takiben sabah açlık kan şekeri bakıldıktan sonra 200 mlt suda 50 gr glukoz eritilerek içirtildi. 1.saat sonunda Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkezi biyokimya laboratuvarında venöz kanda glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak glukoz düzeyleri ölçüldü. ADA, ACOG ve Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalışma Gurubu plazma glukoz eşik değerini 140 mg/dl olarak önermiştir. Bizde çalışmamızda eşik değer olarak 140 mg/dl 'i kabul ettik. 1.saat sonunda bakılan venöz kan şekeri düzeyi 140 mg/dl 'i aşan hatalara 100 gr oral glukoz yüklemesi yapıldı. Bunun için gebelere 10-12 saat açlığı takiben 400 mlt suda 100 gr glukoz eritilerek solüsyon hastalara içirilmesini takiben 1.2.3. saat plazma glukoz düzeyleri ölçüldü. ACOG eşik değer olarak Carpenter ve Coustan'ın belirlemiş olduğu eşik değerlerinin kabuledilebileceğini bildirmektedir. Bu değerler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Biz de eşik değerler olarak bu değerleri göz önüne aldık. Sonuçlarda herhangi ikisi belirtilen değerlerin üzerinde çıkanlara GDM tanısı konuldu.

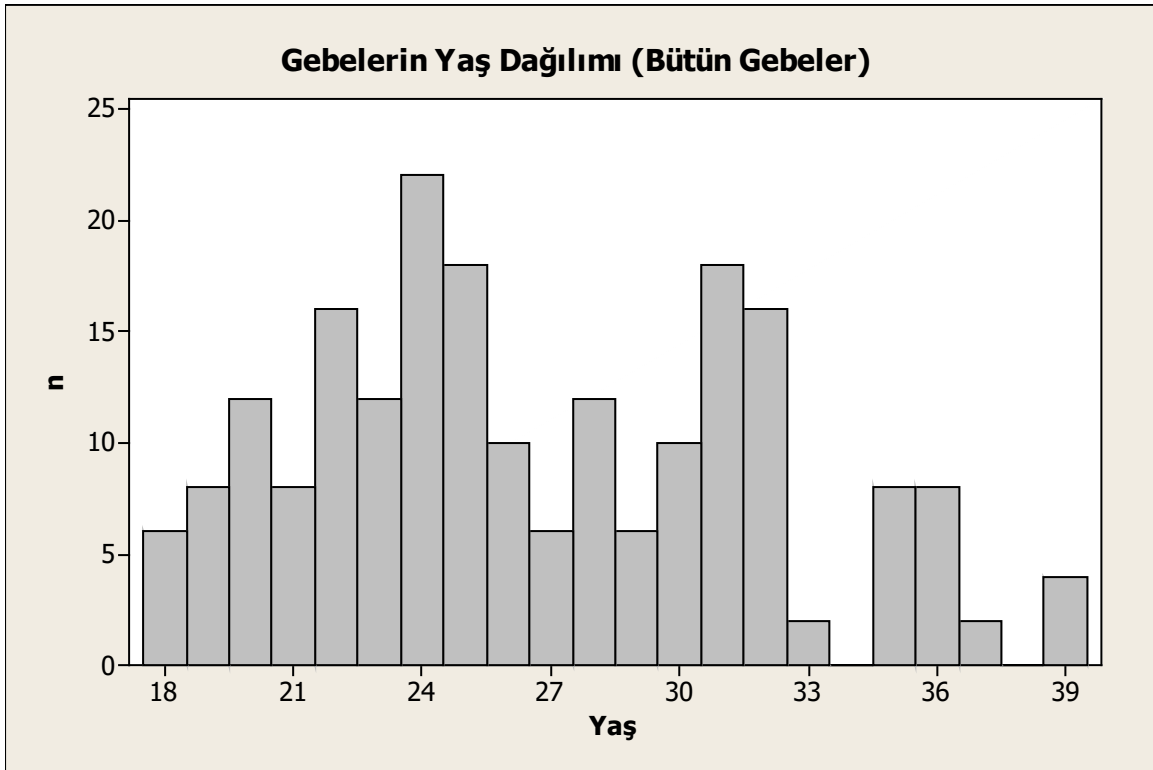
Tablo 9 : Carpenter ve Coustan kriterleri (125)

0.saat (açlık)	1.saat	2.saat	3.saat
95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl

Veriler SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. Risk faktörü taşıyan ve değerleri taşımayan gebelerde 50 gr OGTT' nin pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Bu iki değer bağımsız guruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi ' $P < 0,5$ ' olarak kabul edildi.

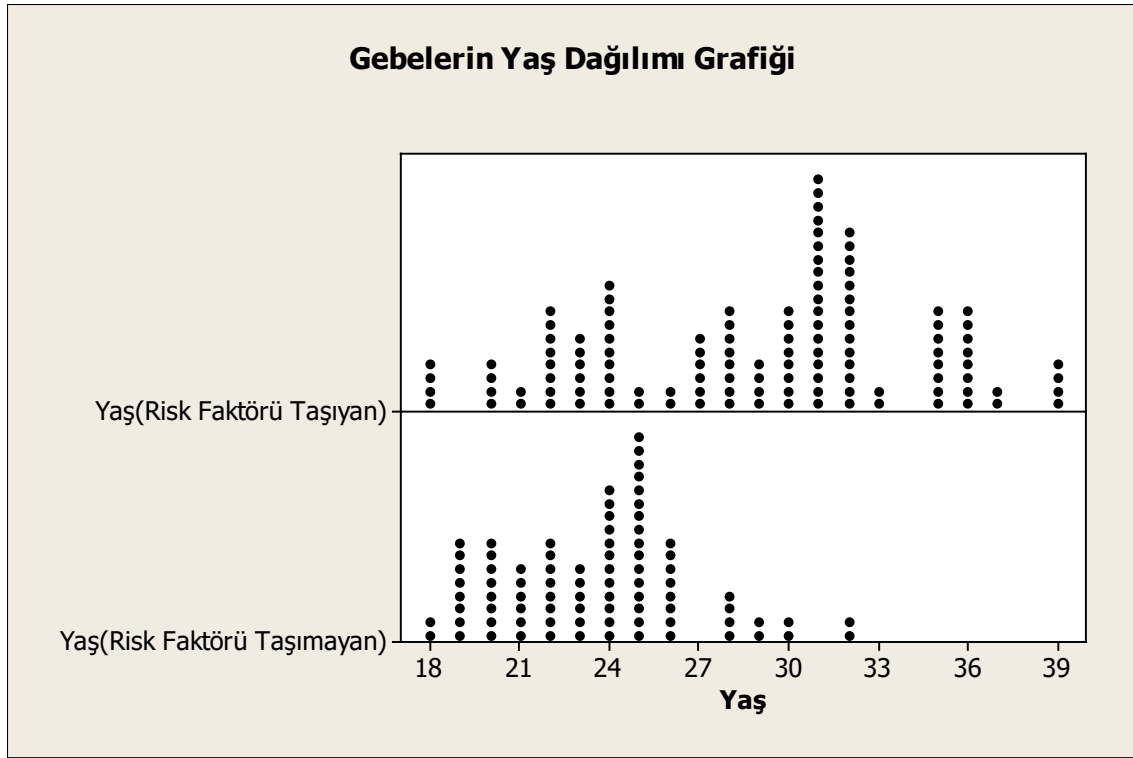
4. BULGULAR

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma hastanesi antenatal polikliniğine 24-28. haftalar arasında başvuran 204 gebe dahil edildi. Bu gebelerin yaş ortalaması 25,5 yıl olarak bulundu(Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen 204 gebeden 84'ü (%41,18'i) risk faktörlerinden hiç birini taşımazken 120 gebe (olguların %58,82 'i) risk faktörlerinden en az birine sahipti. Gebelerde saptanan risk faktörlerinin dağılımı tabloda verilmiştir. Buna göre risk faktörleri içinde obezite ve ailede DM öyküsü ilk sırada yer aldı.



Grafik 1

Risk faktörü taşıyan gestasyonel diyabet olgularına bakıldığında , GDM ile en fazla birliktelik gösteren risk faktörleri annenin yaşı, ailede diyabet anamnezinin olması ve obezite olduğu görüldü.



Grafik 2

Risk faktörlerinden en az birine sahip olan 120 gebeden 62'sinin (%51,67) 1 saatlik 50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl üzerinde saptandı. 50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl nin üzerinde saptanan bu gebelere yapılan 100 gr glukoz yükleme testi sonucunda 30 gebeye GDM tanısı konuldu. Risk faktörlerinden en az birine sahip 120 gebede gestasyonel diyabet prevalansı %25.00 olarak hesaplandı.

Risk faktörüne sahip olmayan 84 gebenin 10 nunda 50 gr OGTT 1. saat sonunda kan glukoz düzeyi 140 mg/dl nin üzerinde bulundu. Bu gebelere yapılan 100 gr OGTT sonucuna göre 2 gebeye GDM tanısı konulmuş olup risk faktörü taşımayan gebelerde gestasyonel diyabet prevalansı %2,38 olarak hesaplandı.

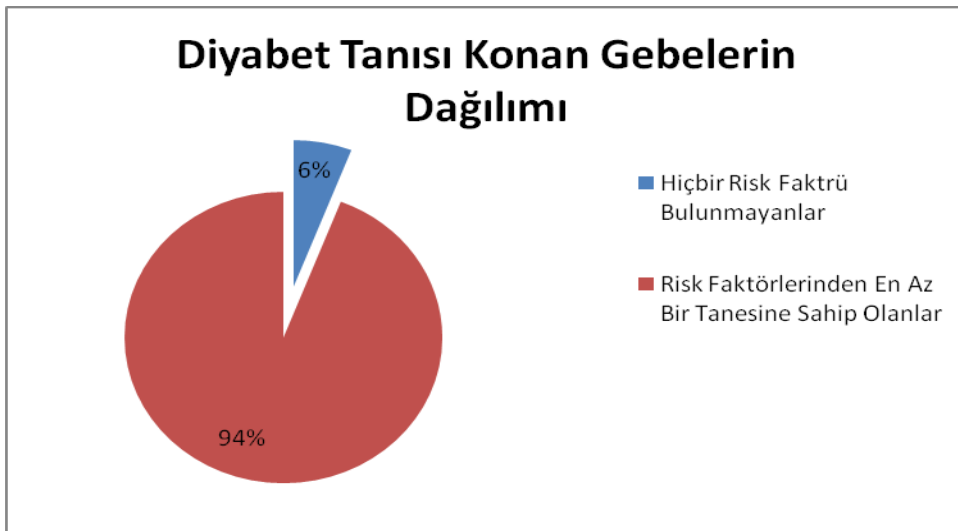
Tablo 10 : Risk faktörü olan gebelerde , risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü olan gebelerde (n=60), risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörü	Sayı	%
İLERİ YAŞ GEBELİK:	22	18.3
OBEZİTE:	50	41.7
GDM ÖYKÜSÜ:	2	1.7
AİLEDE DM ÖYKÜSÜ:	52	43.3
ÖNCEKİ GEBELİKLERDE MAKROZOMİK BEBEK:	0	0.0
PREMATÜR DOĞUM	26	21.7
POLİHİDROAMNİOZ:	0	0.0
İNTRAUTERİN ÖLÜ BEBEK:	6	5.0
ÜÇTEN FAZLA ABORT:	2	1.7
ANOMALİLİ BEBEK:	4	3.3
GLUKOZÜRİ VARLIĞI:	0	0.0
FETUSUN HAFTASINA GÖRE İRİ OLMASI:	2	1.7
TOKSEMİ ÖYKÜSÜ:	2	1.7
AKŞ>105 mg/dlt	14	11.7
GLUKOZÜRİ	0	0.0

Çalışmaya dahil edilen 204 gebenin toplam 32 sinde GDM saptanmış olup prevalans %15,69 olarak hesaplanmıştır. Risk faktörü içermeyen gebelerde GDM prevalansı %2,38 olarak hesaplandı.

Risk faktörü taşıyan ve taşımayan gebe gruplarında 50 gr OGTT nin pozitif prediktif değerlerine baktığımızda , risk faktörü taşımayan gebelerde 50 gr OGTT' nin pozitif prediktif değeri %20,00 iken , risk faktörlerinden en az birine sahip gebelerde pozitif prediktif değer %48,39 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 1

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus ilk kez gebelikte ortaya çıkan her derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır(1,7). Uluslararası Diyabet Konferans Çalışma Gruplarının çabalarına rağmen GDM için tüm dünyada kabul görmüş bir tarama ve takip yöntemi bulunmamaktadır.

Gebelikte gestasyonel diabetes mellitus tanısı konularak, kan şekeri düzeylerinin regülasyonu ile fetusta oluşabilecek fetal makrozomi ve bu nedenle gelişebilecek omuz distosisi, doğum travması, uterin atoni, sezaryen sıklığındaki artış azaltılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde görülebilen hipoglisemi, polisitemi, elektrolit bozuklukları, hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar büyük ölçüde önlenip, maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir. GDM'li hastaların ileriki yaşamlarında aşikar diyabet görülme riski daha fazladır. Bu hastaların %50'sinde gebeliği takip eden 15 yıl içerisinde diyabete yakalanma riski olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, gebelik sırasındaki tarama ile bu hasta grubu tespit edilerek uygun tedavi yaklaşımları ile risk azaltılabilir.

GDM'nin taranması, anne ve fetus açısından yarattığı sorunların uygun tedavi ile önlenmesi nedeniyle doğum öncesi takipte standart hale getirilmiştir. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testlerinin duyarlılığı, özgünlüğü, tekrar edilebilirliği, gebeler için fizyolojik olmamaları ve maliyet-yarar hesabı hep tartışma konusu olmuş, bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile koreledir. İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır. Gebe diyabetiklerde amaç kan şekeri profilini optimumda tutmak ve böylece gebe kadınlarda kötü perinatal sonuçları minimuma indirmektir. Bu amaçla Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50g glukoz tolerans testi yapılması önerilmiştir.

Diyabetik gebelerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal mortalite ve morbiditenin normal gebeliklerden daha yüksek olmasıdır. Bu da annedeki kan glukoz düzeyleri ile yakın ilişkilidir. Annede regülasyonu sağlanmış , kontrol altına alınmış kan şekeri düzeyleri mortalitenin ve morbiditenin azalmasını sağlayacaktır.

Gestasyonel diyabet taraması mutlaka önerilmekle beraber, WHO, ADA ve American Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) arasında bu hastalığın taranması, tanısının konulması ve takibi ile ilgili hali hazırda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Gestasyonel diyabet taramasında kullanılan 50 gr OGTT 'nin bütün gebelere mi yoksa gestasyonel diyabet

gelişmesi açısından risk faktörü taşıyan gebeleri mi yapılması gerektiği en çok tartışılan konulardan birisidir.

ADA bu tarama testinin tüm gebelere yapılmasının gereksiz ve maliyeti arttırıcı bir yaklaşım olacağı fikrini savunmaktadır ki bunu destekleyen çalışmalar da vardır. Bunlardan birisi olan , Moleon ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışmada risk faktörü taşımayan 1138 gebenin 7 tanesinde GDM tespit etmişlerdir(130).

WHO ise, açlık ya da spot glukoz değeri yüksek , belli etnik guruptaki, ileri yaştaki veya risk faktörü taşıyan gebelere yapılmasının daha uygun olacağı görüşünü savunmaktadırlar(13).

ACOG ise bu iki görüşün aksine tarama testinin bütün gebelere yapılmasının tüm popülasyonun taranması açısından daha sensitif sonuçlar vereceğini savunmaktadır.

Biz bu çalışmamızda 50 gr OGTT nin sadece gestasyonel diyabet gelişimi açısından en az bir risk faktörü taşıyan gebelere yapılmasının yeterli olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

Bilindiği gibi gebelik hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile gebeyi diyabet gelişimi açısından daha duyarlı bir duruma sokar. Perinatal mortalite ve morbiditeyi belirgin derecede etkilediği için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle erken dönemde tanısının konularak takip ve tedavisinin yapılması, gerekli önlemlerin alınması son derece önemlidir. GDM' nin bir çok popülasyonda %5 in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi dört kat arttırması taramanın gerekli olduğu sonucunu doğurmuştur(131). GDM'yi saptamak için tüm gebelere OGTT yapıldığında ortaya ciddi bir maliyet çıkmaktadır. Dünyada en sık kullanılan iki aşamalı testin tekrar edilebilirliğinin zor olması, işlem sırasında ortaya çıkan bulantı , kusma ve fenalaşma hissi gibi yan etkiler ve ikinci teste kadar geçen sürede gebede yarattığı gerginlik araştırmacıları yeni arayışlara yönlendirmiştir. Bu yüzden son yıllarda seçici tarama daha fazla konuşulur olmuştur(30,106,109). Bu görüşlere göre tüm gebeler yerine, GDM için tanımlanmış risk faktörlerine sahip gebeler taranırsa , tarama maliyetleri önemli oranlarda azaltılabilecek ve seçici popülasyona yapılması nedeni ile gereksiz taramalardan kaçınılmış olunacaktır.

Naylor ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada (Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project) 3131 gebe, yaş, gebelik öncesi BMI ve ırk şeklinde tanımlanan risk faktörlerinin mevcudiyetine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak kategorize edilip

düşük risk grubuna tarama uygulanmamış, orta ve yüksek risk grubundaki tüm hastalara rutin testler uygulanmıştır(132). Böylelikle gebelerin %34.7'si gereksiz test maliyeti ve stresinden korunmuştur. Hiçbir risk faktörü taşımayan gebelerde GDM görülme sıklığının %2 nin altında olduğu ortaya konmuştur(544 düşük riskli gebenin %0.9'unda GDM tespit edilmiştir). Bu yaklaşım, GDM tanısı alan gebe sayısında anlamlı düşüşe neden olmamakta, fakat istatistiksel anlamlı sayıdaki gebeyi gereksiz oral glukoz tolerans testlerinden korumaktadır. Aynı zamanda bu çalışmada, ileri yaş, fazla kilolu gebelerde GDM tan oranının arttığı, genç ve zayıf gebelerde ise bu oranın düştüğü de vurgulanmış fakat bu durumun sensitivitede bir düşüşe neden olmayacağı, çünkü göz ardı edilen gebelerin zaten düşük risk grubuna dahil olduğu vurgulanmıştır. Bizde bu çalışmamızda hiçbir risk faktörü taşımayan gebelerde gestasyonel diyabet görülme sıklığını %2 olarak saptadık. Naylor ve arkadaşları gibi biz de risk faktörüne sahip olmayan gebeleri tarama dışı bıraktığımızda, sonuç olarak gebelerin yaklaşık olarak % 41'inin taranmasına gerek olmadığını gördük.

Başka bir çalışmada ise insülin kullanımı, LGA ya da SGA bebek oranı ve acil sezaryen oranları göz önüne alındığında zayıf genç kadınlarla diğer GDM tanısı alan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, düşük risk grubunun taramaya dahil edilmemesi sonucunda GDM vakalarının %10'unun atlanacağı vurgulanmıştır(133). Yaptığımız bu araştırmada gestasyonel diyabet açısından risk faktörü taşımayan gebelere tarama yapılmaması durumunda GDM vakalarının yaklaşık olarak %6'sına tanı konulamayacağını önermekteyiz.

Weeks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, makrozomi, sezaryen doğum ve omuz distosisi oranlarının risk faktör olan ve olmayan grupta benzer oranda görüldüğünü göstermiş, gebelik sonuçları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(134).

Pratikte, GDM tanısında altın standard Glukoz Tarama Testi(GTT)' dir. Glukoz Challenge Test(GCT)' in belirgin yanlış pozitifliği vardır ve öğleden sonra daha sık pozitifleşme eğilimindedir. Ayrıca son öğün üzerinden geçen süre ile test sonuçları değişkenlik gösterir. Pozitif GCT sonuçları olan gebelerin GTT ile tekrar değerlendirilmesinin gerekliliği hasta kompliansı açısından sorun teşkil etmekte, hastaların %23'ü GTT yaptırmamakta, tanı konmasını geciktirmekte ve buna bağlı gebelik seyri ve sonucu negatif yönde etkilenmektedir (135).

Wilson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 341 gebenin, açlık kan şekeri ve risk faktörleri ile 50g glukoz tolerans testi, 100gr OGTT ile karşılaştırılabilir olarak sensitivite,

pozitif ve negatif prediktif değerler, pozitif ve negatif olasılık oranları ve yanlış pozitif ve yanlış negatif değerleri değerlendirmiştir. Risk faktörleri olarak 30 yaş ve üzeri olma, BMI'nin 27kg/m² ve üzerinde olması, siyah ırk ve multigravidite alınmıştır. Spesifisite, Pozitif prediktif değer(PVV), pozitif olasılık oranı(PLR) açısından 50gr GCT daha etkin bulunurken sensitivite, negatif prediktif değer, negatif olasılık oranları(NLR) ve yanlış pozitiflik oranları açısından açlık kan şekeri düzeyi ve risk faktörleri (AKŞ+RF), 50gr GCT ile karşılaştırılabilir sonuçlar doğurmuştur. Sonuç olarak diagnostik etkinlik, kolay uygulanabilirlik ve düşük maliyet nedeniyle AKŞ+RF, 50g glukoz tolerans testine üstün bulunmuştur. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada gestasyonel diyabet için risk faktörüne sahip olan ve olmayan gebelerde 50g OGTT'nin pozitif prediktif değerlerine baktık ve aralarındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Çalışmamızda birden fazla risk faktörü taşıyan gebelerde 50g OGTT' nin pozitif prediktif değerinin %60 lara çıktığını gördük. Sereday ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebelik komplikasyonu olarak makrozomi göz önüne alınmış; 50g, 100g, 75g glukoz yükleme testlerinin duyarlılık ve seçiciliği karşılaştırılmış, en duyarlı yöntemin 50g yükleme olduğu saptanmıştır. 75g yükleme testinin en yüksek seçiciliğe sahip olduğu bulunmuş, bunu 100g yükleme testinin takip ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada iki aşamalı yaklaşımın takiplere gelmeyen gebeler olacağı düşünüldüğünde dezavantajlı olacağı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında birden fazla risk faktörü taşıyan gebelere tek aşamalı olarak 100g veya 75g yükleme testinin tercih edilebileceği belirtilmiştir (138).

Hanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İngiltere'de GDM tanısının nasıl konduğuna dair tüm diyabet merkezlerine anket gönderilmiş, merkezlerin yarısı tüm hastalara rutin tarama testlerinin uygulandığını, yarısı ise sadece yüksek risk grubuna GTT uygulanarak tanı konduğunu geri bildirimde bulunmuştur. Tarama testi olarak %40 glukozüri, %28 random plazma glukoz düzeyi, %11 yüksek risk özellikleri ve %6 açlık plazma glukozu değerini kullanmıştır. Eğer bu ilk tarama pozitif ise hastalara 75gr GTT uygulanmış, fakat klinisyenler farklı cutoff değerleri ve zamanlama kullanmışlardır. Sonuçta İngiltere'de GDM tarama ve yönetiminde standartların değişkenlik gösterdiği ve bu konuda acil konsensus gerektiği vurgulanmıştır (136).

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur. GDM' nin bir çok popülasyonda %5'in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal bebek mortalitesini 4 kat arttırdığı

dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmemektedir (112). Çeşitli toplumlarda GDM prevalansı %1-14 arasında değişmektedir(ADA). Ülkemizde yayınlanan GDM insidansları %1,23- %6.6 arasında bulunmaktadır(139-140). GDM prevalansı ırklar ve etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Prevalans konusundaki farklılıkların bir sebebi de kullanılan tanı yöntemi ve tanı kriterlerinin değişkenlik göstermektedir. Sancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM prevalansı risk taşımayan grupta %0,98, risk grubunda ise % 4,3 olarak bulunmuştur(137). Ülkemizde ise bu konu ile ilgili geniş seriler bulunmamasıyla birlikte, Ankarada 1000 gebe ile yapılan bir seride GDM prevalansı %6,6 olarak saptanmış olup Trabzonda 807 gebe ile yapılan bir başka çalışmada prevalans %1,23 olarak bulunmuştur. Eskişehirde yapılan 3548 gebenin dahil edildiği bir başka araştırmada GDM prevalansı %3,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza Ocak - Nisan 2010 tarihleri arasında antenatal polikliniğimize başvuran 24-28. haftalar arasında olan 204 gebe dahil edilmiş olup bunların tamamına 50 gr OGTT uygulanmıştır. 50 gr OGTT sonucu 1. saat sonunda 140 mg/dl nin üzerinde saptanan gebelere 100 gr'lık glukoz yüklemesi yapılmıştır. Çalışmamızda bütün gebeler arasında gestasyonel diyabet prevalansı % 15,69 olarak saptandı. Kliniğimizdeki GDM prevalansının birçok çalışmadan yüksek bulunmuş olup bu durumun kliniğimizin referans klinik olması, özellikle riskli gebelerin çevre hastaneler ve 1. basamak sağlık kuruluşlarından kliniğimize yönlendirilmesinden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda GDM için risk faktörü taşımayan gebelerde prevalans %2,38 en az bir risk faktörü taşıyan gebelerde prevalans %25 olarak hesaplandı.

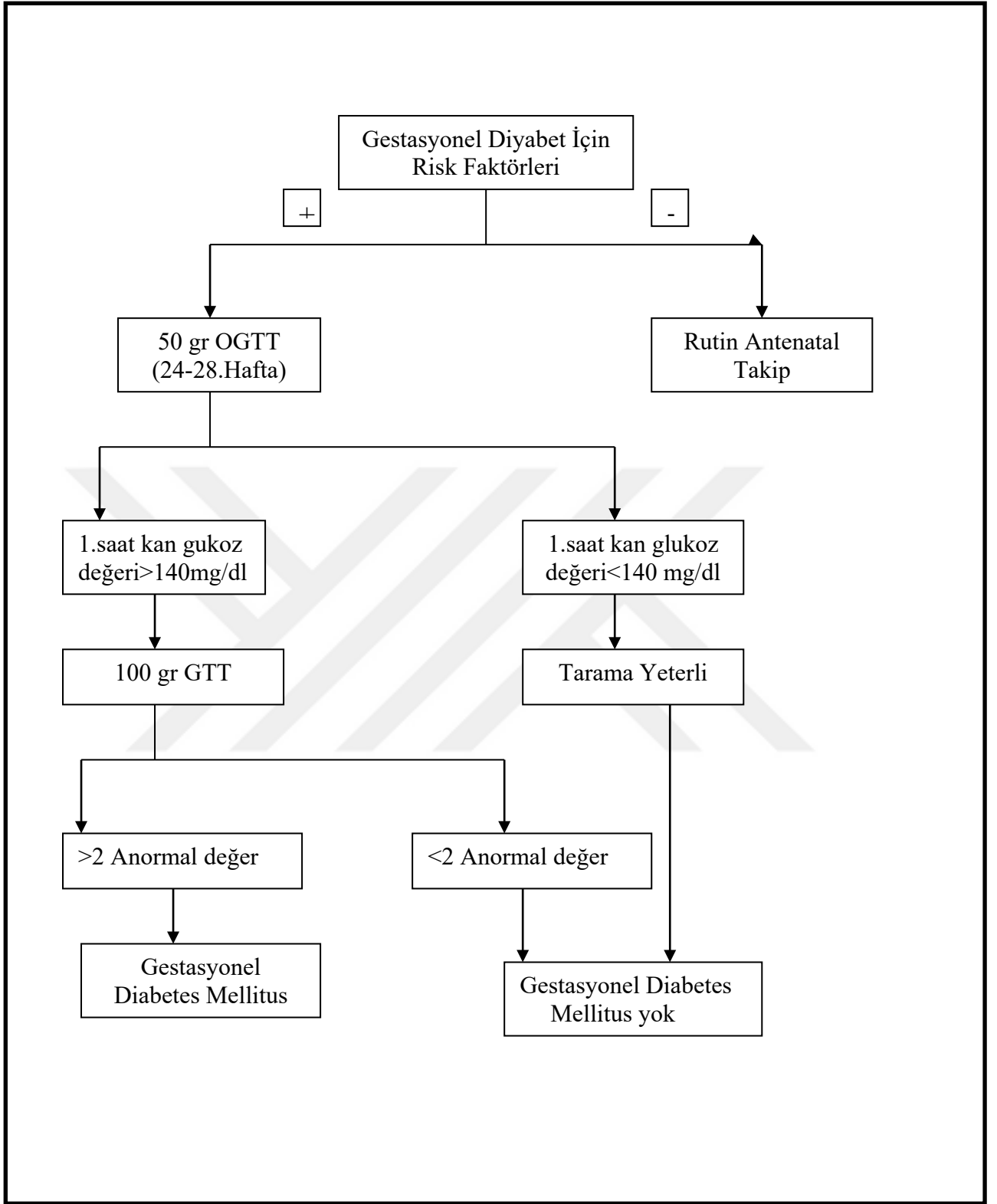
Risk faktörü taşıyan gebelerde risk faktörlerinin sayısı arttıkça gestasyonel diyabet görülme oranları da artmaktadır. Çalışmamızda iki risk faktörünü aynı anda taşıyan gebelerde 50 gr OGTT'nin pozitif prediktif değeri %60'a, gestasyonel diyabet prevalansı da %37,50 çıkmaktadır. Birden fazla risk faktörü taşıyan gebelere 50gr glukoz tarama testi uygulanmadan glukoz yüklemesi yapılması araştırılması gereken farklı bir yöntem olabilir.

Çalışmamızda 204 gebenin 120'si en az bir risk faktörüne sahip olup 84 gebede herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır. En az bir risk faktörüne risk faktörüne sahip olan gebelerin 62 sinde 1. saat sonunda kan şekeri seviyesi 140 mg/dl'nin üzerinde olup bunların 30 unda GDM saptanmıştır. Risk faktörü taşımayan gebelerin 10'nunda 1.saat sonunda kan şekeri düzeyi 140 mg/dl nin üzerinde saptanmış olup bunların 2'sinde GDM saptanmıştır. Bu durumda sadece risk faktörlerine sahip gebelere tarama yapılırdı 84 gebe taranmamış olacaktı ve GDM saptanan gebelerin %6,25'ine konulamayacaktı. Coustan ve arkadaşlarının yapmış olduğu, sadece risk faktörü taşıyan gebelerin tarandığı seçici bir çalışmada gebelerin

%50 sinin taranamayacağı ve bu durumda gebelerin 1/3'üne tanı konulamayacağını bildirmişlerdir(125).

Gestasyonel diyabet saptanmış, risk faktörü taşıyan ve taşımayan gebeler perinatal mortalite ve morbidite açısından incelendiğinde, risk faktörü taşıyan gebelerde perinatal ve neonatal problemlerin daha sık görüldüğü fark edilmiştir. Bu konu ile ilgili Molen ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, risk faktörü taşımayan 1138 gebeden 7 tanesinde GDM tespit etmişler, bu 7 gebelikten sadece bir gebelikte neonatal hipoglisemi izlenmiş.

Çalışmamızın sonucuna göre 50 gr OGTT'nin risk faktörü taşımayan gebelerdeki pozitif prediktif değeri %20, risk faktörlerinden en az birine sahip gebelerde pozitif prediktif %48,39 olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0,05$). Hiçbir risk faktörü taşımayan 84 gebenin sadece 2'si gestasyonel diyabet tanısı almıştır. Risk gurubundaki 120 gebenin 30'una gestasyonel diyabet tanısı konulmuştur. Risk faktörü taşımayan gestasyonel diyabet olgularında yapılan araştırmalara göre perinatal mortalite ve morbiditenin düşük olması da göz önüne alındığında, taramanın sadece risk faktörüne sahip gebelere yapılmasının daha anlamlı ve yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır.



Şekil 2 : Gestasyonel diyabet taramasında algoritma

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak gestasyonel diyabet taramasının bütün gebeler yerine sadece risk faktörü taşıyan gebelere yapılması tartışmalı bir konu olup çalışmamıza göre böyle bir yöntemin ortaya konulması hatalı bir yaklaşım olmayacaktır. Tarama testinin sadece risk faktörü taşıyan gebelere yapılması halinde maliyetin önemsenebilecek kadar azalmasının yanında gereksiz yere yapılan taramaların da ortadan kalkmasını sağlayabilir. Ancak bu konuda daha çok gebeyi kapsayan çalışmaların karşılaştırıldığı metaanalizlere ihtiyaç vardır.

1-Risk faktörüne sahip gebeler tarandığında GDM' u olan hastaların %6,25'nin atlandığı buna karşın %30 oranında bir maliyet kazanımının sağlandığı görüldü.

2-Normal ve GDM' u olan gebelerin klinik özellikleri karşılaştırıldığında, GDM olan gebelerin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede daha yaşlı, daha obez olduklarını saptadık. Ailede diyabet anamnezi anlamlı derecede yüksek bulundu.

3-Risk faktörüne sahip gebelerde 50g OGTT nin pozitif prediktif değeri %48,39 olup bu gebelere direkt olarak 100 gr glukoz yüklemesi yapılması da araştırılması gereken farklı bir yöntem olabilir.

4-Risk faktörü taşıyan gebelerde risk faktörlerinin sayısı arttıkça gestasyonel diyabet görülme oranları da artmaktadır. İki risk faktörünü aynı anda taşıyan gebelerde 50g OGTT'nin pozitif prediktif değeri %60'a, gestasyonel diyabet prevalansı da %37,50'e çıkmaktadır. Bu durumda bu hastalara tarama testi uygulanmadan glukoz yüklemesi yapılması kolay ve akılcı bir yaklaşım olabilir.

7. ÖZET

Amaç : Bu çalışmanın amacı 50g OGTT'nin tüm gebeler yerine sadece GDM için risk faktörüne sahip gebelere uygulanmasının yeterli olup olmayacağını araştırmaktır.

Materyal-Metod : Çalışma Ocak-Nisan 2010 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve araştırma Hastanesine rutin gebelik takibi nedeni ile başvuran 24-28. haftalar arasındaki 204 gebenin katılımı ile prospektif olarak yapıldı. gestasyonel diabetes açısından risk faktörleri belirlendi. Gebe polikliniğimize başvuran tüm gebelere 24-28. haftalarda GDM taraması için 50 gr OGTT yapıldı. Risk faktörü taşıyan ve değerleri taşımayan gebelerde 50 gr OGTT'nin pozitif prediktif değerleri hesaplandı.

Bulgular : Çalışmaya dahil edilen 204 gebeden 84'ü (%41.18'i) risk faktörlerinden hiç birini taşımazken 120 gebe (olguların %58,82 'i) risk faktörlerinden en az birine sahipti. Risk faktörleri içinde obezite ve ailede DM öyküsü ilk sırada yer aldı. Risk faktörü taşıyan gestasyonel diabetes olgularına bakıldığında, GDM ile en fazla birliktelik gösteren risk faktörleri annenin yaşı, ailede diabetes anamnezinin olması ve obezite olduğu görüldü. Risk faktörlerinden en az birine sahip 120 gebede gestasyonel diabetes prevalansı %25.00 olarak hesaplandı. Risk faktörü taşımayan gebelerde gestasyonel diabetes prevalansı %2,38 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 204 gebenin toplam 32 sinde GDM saptanmış olup prevalans %15,69 olarak hesaplanmıştır. Risk faktörü taşımayan gebelerde 50 gr OGTT'nin pozitif prediktif değeri %20,00 iken, risk faktörlerinden en az birine sahip gebelerde pozitif prediktif değer %48,39 olarak hesaplandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç : Sonuç olarak gestasyonel diabetes taramasının bütün gebeler yerine sadece risk faktörü taşıyan gebelere yapılması tartışmalı bir konu olup çalışmamıza göre böyle bir yöntemin ortaya konulması hatalı bir yaklaşım olmayacaktır. Tarama testinin sadece risk faktörü taşıyan gebelere yapılması halinde maliyetin önemsenebilecek kadar azalmasının yanında gereksiz yere yapılan taramaların da ortadan kalkmasını sağlayabilir.

8. KAYNAKLAR

1-Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 2: B161-B167.

2-Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile. Diabetes Care 1997; 20: 1422-1425.

3-Mazze RS, Krogh CL. Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment. Mayo Clin Proc 1992; 67: 995-1002.

4-Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. Gynecol Endocrinol 2008; 24: 224-229.

5-Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. Obstet Gynecol 1986; 68: 362-365.

6-Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 103-108.

7-Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet Med 2002; 19: 351-358.

8- Kişnişci HA, Gokşin E edit. Gestasyonel Diabet. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı 1996-sayfa 378-83

9- Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus in pregnancy: what are the best treatment options? Drug Saf 1998 Mar; 18 (3):209-20

10-Elliot BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1991;165:807-12

11-Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kişnişci HA, Gokşin Eedit. Ankara 1996 sayfa :368-72

- 12-American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl:5-19.
- 13-World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO 1999 (WHO/NCD/NCS/99,2).
- 14-American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician- gynecologists. Gestational diabetes. *ACOG Practice Bulletin* 30. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525- 38.
- 15-Yenigün M, Altuntaş Y:Her yönüyle Diabetes Mellitus 2001
- 16-Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy, *Diabete Metab.*1990; 16:113-185.
- 17-Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed., N.J.Philadelphia, 1999:964-995.
- 18-Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999; 48:834-838.
- 19-Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28: 1039-57, 1979.
- 20-Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31 Suppl 1: S55-60, 2008.
- 21-Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:99-105.
- 22-F. W. F. Hanna ,Screening for gestational diabetes; past, present and future., *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 2002;19, 351–358.
- 23-O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.*1964,13:278-85.
- 24-The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 25-Alberti KGM, Zimmet PZ.For the World Health Organization Consultation , Definition, Diagnosis and Classification of DM provisional report of WHO Colsultation.*Diabetic Med.*1998;15:539-553

- 26-National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
- 27-American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1–B167.
- 28- Petersen, J.S., GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia*. 1996;39:1329–1333.
- 29-Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics* 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
- 30- American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S88-90
- 31- Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal- Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
- 32-Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:6A
- 33- Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 54:247-53, 1982
- 34-Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667.
- 35-Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji 'temel ve klinik'* Kologlu S (ed) Medical Network, 1'nci baskı Ankara 1996;5:501-512.
- 36- Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2:83-8
- 37-Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, et al: Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 1995;16:623
- 38-Jansson T, Wennergren M, Illsley NP: Glucose transporter expression and distribution in the human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1554

- 39-Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kısınçlı HA, Gökşin E edit. Ankara 1996 sayfa :368-72
- 40-Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999:964-995.
- 41-Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 2003; 326-338
- 42-Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
- 43-Brody A, Veland K, Kase N: Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange, 1989; 247-272,.
- 44-Kuhl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. Diabetes 1991 .(40) 3:18-24.
- 45-Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopper A. (Eds): Endocrinology in pregnancy. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161-175.
- 46-Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. Metabolism 1977; 26:151-156.
- 47-Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. Br Med J 1970.1:657.
- 48-Pagano G, Cassader M, Massobrio M: Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic state. Horm Metab Res 1980.12:177.
- 49-Posner BI: Insulin metabolising enzyme activities in human placental tissue. Diabetes 1973,22:552.
- 50-Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981;304:1331-4.
- 51-Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999:964-995.

- 52-Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes* 40 suppl 1991.
- 53-Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in ratmothers and offspring during the perinatal period: Effect of postmaturity. *Metabolism* 1983;32:333-341.
- 54-Cousins L: Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991 (40 suppl). 2:39-43,.
- 55-Jovanovic L, Peterson CM: Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 5:24,1982.
- 56-Damn P, Molsted-Pedersen L: Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1163.
- 57-Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, et al: Gestational diabetes: Incidence, maternal characteristic, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985.34:13,
- 58-Mills JL, Knoop RH, Simpson JL: The NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study: Pack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Eng J Med* 1988;318:671,
- 59-Chung CS, Myriantopoulos WC: Factors affecting risk of congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project, In *Birth Defects*, original article series (Bergsma D, ed.) Vol 11:10, pp.23-28. The National Foundation of March ve Dimes Symposia Specialists, Miami.
- 60-Cousins L: Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:481-498.
- 61-Milunsky A: Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*,1982; 142:1030.
- 62-Kucero J: Rate and type of congenital anomalies among off spring of diabetic women. *J Reprod Med*, 1971;7:73,
- 63-Rauland TW, Hubbell JP, Nadas AS: Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 1973;8:815

- 64-Van Otterlo LC, Wladimiroff JM, Wallenburg HCS: Relationship between fetal urine production and amniotic fluid volume in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes. *Br J Obstet Gynecol*, 1997;84:205,
- 65-Kitmiller JL, Gavin LA, Gin GD: Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents
- 66-Sadler TW, Hunter ES: Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*,
- 67-Freinkel N: Diabetic embryopathy and fuel mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res*, 1988; 20:473,
- 68-Kitmiller JL, Gavin LA, Gin GD: Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *JAMA*, 1991; 265:731.
69. William N . Spellacy. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, yedinci edisyon , bolum 21, sayfa 343-50.
- 70-Lewis NJ. Teratogenesis from b-hydroxybutyrate during organogenesis in rat embryo organ culture and enhancement by subteratogenic glucose. *Diabetes* 1983;32:11.
- 71-Cousins L: Pregnancy complications among diabetic women: Review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv*42(3):140-146,1987
- 72-Thomas D, Gill B, Brown P: Salbutamol induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2:438-443,1977.
- 73-Schade DS, Eaton RP: The pathogenesis of diabetes ketoacidosis: A reappraisal. *Diabetes care* 2:296- 302,1979.
- 74-Kitzmiller JL: Diabetes ketoacidosis and pregnancy, *contemp Obstet Gynecol* 20(1):141-147,1982.
- 75-Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202
- 76-Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clinics in perinatology* 1998; 25: 873-85
- 77-Schaffif JA, Lockwood CJ, Lapinski R et al. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol* 1995; 12: 252-4). Ayrıca Lindsay ve ark (Moda

- M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17
- 78-Moda M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
- 79- Innes K, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence of a connection. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999;78:264–284.
- 80-Yariv Yogev, MD, The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 1655-60
- 81-Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Evans AT 3rd. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic , 1950-79, *Diabetic Care* 1984;4:539-47
- 82-Wood NS, Marlow N, Castelor K, Gibson AT, Wilkinson AR, for the Epicure study. Neurologic and development disability after extreme preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378–384.
- 83-Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836,1985
- 84-Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al: Human versus animal insulin in the management of insulin-independent Diabetes: Lack of effect on fetal growth. *Obstet Gynecol* 78:590,1991
- 85-Weiss PAM. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism ? *BJOG* 2000;17:281-286
- 86-Kalkhoff RK: Impact of maternal fuels and nutritional states on fetal growth. *Diabetes* 40(2):61,1991.
- 87-Menon RK, Sperling MA: Role of insulin in the fetus. *Indian J Pediatr* 58:31, 1991
- 88-Naylor CD. Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:607-616
- 89-Ostlund I. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003;26:2107-2111

- 90-Tamura RK, Dooley SL: The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 34 (3):526,1991
- 91- Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL: Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1137,1989.
- 92- Csakany GM, Baranyi E, Simon J, et al: Early prediction of fetal macrosomia in diabetes mellitus. *J Perinat Med* 18:297, 1990
- 93- Bochner CJ, Medearis AL, Williams J, et al: Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 157:703,1987
- 94-Landon MB, Mints MC, Gabbe SG: Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 160:115,1989
- 95-Rensberg KE, McKeown RE, McFarland KF, Irwin LS. Diabetes in pregnancy and cesarean delivery. *Diabetes Care* 1999;22:1561–1567
- 96-Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al: Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 9(5-6):484,1982
- 97-Coustan DR: Delivery timing mode and management, mReece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices* p.525. New York: Churchill Livingstone
- 98-Ditzel J: Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Fed Proc* 38:2484,1989
- 99-Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DL, et al: Effect of maternal hypoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 144:585,1992
- 100-Philipps AF, Dubin JW, Matty PJ, et al: Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 16:653,1992
- 101-Bjork O, Persson B: Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 3:37,1981
- 102-Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenningsen NW: Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63(5):467, 1994.

- 103.-Roberts AB, Pattison NS: Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience 1968-1987, N Z Med J 9: 103(889):21 1,1990.
- 104-William N: Spellacy Diabetes Mellitus complicating pregnancy. Sciarra 2:27,1987
- 105-John B O'Sullivan: Diabetes Mellitus After GDM. Diabetes 40:131,1991.
- 106-ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. Int J Gynecol Obstet 1995,48:331-339.
- 107-The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report. Diabetes Care 1997;20:1183-1197.
- 108-Danilenko OD Dixon DR. Universal versus selective gestational diabetes screening. Am J Obstet Gynecol 1999;181:798-802.
- 109-Naylor DC. Selective screening for gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1997;337:1591-1606.
- 110- Danilenko OD Dixon DR. Universal versus selective gestational diabetes screening. Am J Obstet Gynecol 1999;181:798-802.
- 111-Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E.A., and Boden, G.. Insulin secretion during and after pregnancy in Patients with gestational diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001;86:568-573.
- 112-Uludağ S, Gezer A. Gebelik Diabeti. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi. 2005;1(2):55-61
- 113-Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women : use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. Ann Acad Med Singapore 1996;25:504-508.
- 114-Carr S. Screening for gestational diabetes mellitus: a perspective in 1998. diabetes Care 1998;21:B14-8
- 115-Lamar ME. Jelly beans as an alternative to a 50 gram glucose beverage for gestational diabetes screening. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1154-7
- 116-Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. South Med J 1990;83:156-8.

- 117-Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy : is random blood glucose enough ?
Diabet Med 1987;4:160
- 118-Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. BMJ
1999;319:812-5.
- 119-Scott DA. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Ases 2002;6:11
- 120-Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM: The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. The Journal of Clinical Investigation 57:1652-59, 1976
- 121-Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallup PM: Glycosylated hemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 44:859-61, 1977
- 121-Weiss PAM, Haeusler M, Kainer F, Purstner P, Haas J: Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationship between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous concentrations. Am J Obstet Gynecol 1998;178:830
- 122-Catalano PM, Avallone DA, Drago BS, Amini BS: Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1993;169:874
- 123-O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964;13:278-285
- 124-National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-1057
- 125-Carpenter MW; Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:768-773
- 126-Owen J, Phelan ST, Landon MP, Gabbe SG: Gestational diabetes survey. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:615-620
- 127-American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: S5-S10
- 128-Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in Maternal Fetal Medicine – Principles and Practice. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999:964-995.

129-Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:B5-8

130-Moleon JJ, Cavanillas AB, Castillo JD. Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: Influence of associated risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 481- 98.

131- Uludağ S. Gebelikte Diabet taraması. Ne zaman ? Nasıl yapılmalı ?.Bes Yıllık Bilimsel Etkinlikler Kitabı.1999;

132-The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project,Sermer,Naylor CD,Farine D,Kenshole AB,Gare DJ, Gohen HR, McArthur K, Bringer A. 1998 August, 21 suppl, B33b 42

133- R G Moses,; J Moses,; and W S Davis ... *Diabetes Care* November 1998 21:1803-1806;

134- Weeks JW, Major GA, de Veciana M, Morgan MA , .Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Irvine Medical Center,1994,171;1003-1007

135-Longer Q, Yageu Y,Most Q,Xenakis,EM.Gestational diabetes,The consequences of no t treating,*AmJ Obstet Gynecol* 2005 ; 192 ;989-997

136- Hanna, F.W.F., Peters, J.R., Harlow, J., Jones, P.W. (2008). Gestational diabetes screening and glycaemic management; National survey on behalf of the Association of British Clinical Diabetologists. *QJM* 101: 777-784

137-Sancı M, Gür BE, İnal MM, Sekü İ, Şahin E, Kurtulmuş S. Gestasyonel diabetes mellitus taramasında 50 gram glukoz tarama testinin etkinliği. *Klinik Bilimler & Doktor* 2005; 11: 836.

138-Sereday M, Damiano MM, Gonza´lez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003;17: 115–119.

139-Yalcin HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy: could it be standardized for every population? *Am J Perinatol*. 1996 Jul;13(5):317-20.

140-Tanir HM, Sener T, Gurer H, Kaya M. A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(4):241-4.

