

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ  
ŐEF: DOÇ. DR. MUSTAFA YENİĞÜN**

**GEBELERDE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS  
TARAMASINDA BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZUNUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**( Uzmanlık Tezi)  
Dr.Hakan KAYA**

**İstanbul 2007**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD .....	38
BULGULAR .....	40
TARTIŞMA .....	49
ÖZET .....	53
KISALTMALAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55

## TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde bulunduğum asistanlık eğitimim süresince bizlerin en iyi şekilde yetişmemizde büyük emekleri olan, her türlü desteği ve anlayışı gösteren, sorunlarımızla ilgilenerek bizlere yol gösteren çok değerli hocamız ve aynı zamanda Aile Hekimleri koordinatörümüz 4.Dahiliye Klinik Şefimiz Doç.Dr.Mustafa Yenigün başta olmak üzere,

Tezimin hazırlanmasında ve karışık istatistiksel işlemlerde bana yardımcı olan ve yol gösteren değerli uzmanın Dr.Esra ATAÖĞLU'na,

Asistanlık rotasyonumu yaptığım ve tezimle ilgili vakalarımnda bana gerekli kolaylığı gösteren Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Doç.Dr.Ahmet ÇETİN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof.Dr.Murat ELEVİLİ'ye

II.Cerrahi Klinik Şefi Doç.Dr.Sefa TÜZÜN'e,

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları 9.Psikiyatri Klinik Şefi Doç.Dr Hüsni ERKMEN'e,

Birlikte çalıştığım tüm uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire ve ebelere teşekkürlerimi sunuyorum.

Bugünlere gelmemde her zaman bana destek olan aileme teşekkür ederim.

## GİRİŞ

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) terimi, açlık kan şekerinin 100-126 mg/dl arasında bulunması olarak tarif edilmektedir. Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ise şeker alımı sonrası glukoz düzeyinin yükselmesi olarak tanımlanır ve geri dönüşümün mümkün olduğu bir evredir. Aslında her iki durum da sonuç olarak normal glukoz hemostazı ile diyabet arasında yer alan aradaki metabolik evreler olarak kabul edilmiştir ve hiperglisemi durumudur (1). IFG ve IGT metabolik sendrom ( Sendrom x) 'in komponentlerinden birisidir. Toplumda görülme oranları %6.9-11 arasındadır.

IFG ve IGT gelecekte oluşacak diabetes mellitusun habercileridir. Hatta IFG ve IGT'li hastalarda diyabette görülen makro ve mikrovasküler hastalık komplikasyonları artmış risk bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları, inmeler ve bunlara bağlı mortalite oranları artmıştır. Gebelerde de aynı riskler söz konusudur ve makrozomi, toksemi, artmış sezaryen oranı gibi fetal ve maternal sorunları beraberinde getirmektedir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ise “ gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen , her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu” olarak tanımlanır. Tanımdaki ortak görüşe karşın , GDM tarama, takip ve tedavide bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerin ortalama % 3-7 'sinde gözlenir. Gebelikte anne ve fütüste morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sırada yer almaktadır. GDM' li gebelerde fütal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır.

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 50 gr , bir saatlik glukoz testi kullanılmakta ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Bu test gebelere 24. gebelik haftasından sonra uygulanmaktadır ve birinci saat glukozu 140 mg/dl üzerinde olanlar hastalara bir sonraki tanısal test olan 100 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanmakta ve burada iki eşik değeri aşan hastalar Gestasyonel Diyabetes Mellitus olarak değerlendirilmektedir.

Biz de çalışmamızda Bozulmuş Açlık Glukozu olan gebelerle normal açlık glukozu olan gebelerin karşılaştırmasını yaptık. Her iki gruba da tarama testi olarak

50 gr OGTT uygulandı ve burada bozukluk tespit edilenlere 100 gr OGTT yapıldı. Bozulmuş Açlık Glukozu olan gebelerin Glukoz Toleranslarının da bozuk olacağını tahmin ederek çalışmamızı IFG'li gebelerin Gestasyonel Diyabet taramasındaki önemini göstermeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) , insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır.

Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) nın 2003 yılında sınıflamasını aşağıdaki gibi düzenlemiştir (Tablo-B1) (2).

Tablo-B1 : Diabetes Mellitusun Etkenlere Göre Sınıflaması

---

- I. **Tip I DM** (Beta hücre harabiyeti ve insülin yetmezliğine neden olur).
  - A. İmmün 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
  - B. İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler
  - C. Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları
  - D. Endokrinopatiler
  - E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM
  - G. İmmün aracılı diyabetin nadir şekilleri
  - H. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

#### IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Bu sınıflamaya yeni olarak **Bozulmuş Açlık Glukozu** (impaired fasting glucose IFG) ve **Bozulmuş Glukoz Toleransı** (impaired glucose toleransa IGT)'ni da dahil edebiliriz.

Tip I diyabet , insülin bağımlı diyabet (IDDM) , otoimmün pankreas beta hücre harabiyeti ile seyreder. Beta hücrelerine karşı antikolar vardır. Tip II diyabette (NIDDM) dokularda insülin direnci ile seyreder. Genellikle şişmanlık ve genetik yatkınlık vardır. Üçüncü grup olan diğer tiplerde nadir görülen ve ama diyabetle sonuçlanan diğer durumları kapsar ( pankreatit, kistik fibroz, akromegali, glukagonama, enfeksiyonlar vs.)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus gebelik sırasında ilk kez oluşan ya da fark edilen glukoz tahammülsüzlüğüdür. GDM genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet , Pregestasyonel Diabetes Mellitus' dur (PGDM). Gebelikte ensık görülen metabolik bozukluk olan diyabet tüm gebeliklerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Bunun % 90'ını GDM , % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların ortalama %'15'inde açlık glukoz seviyeleri yüksektir (3). Gestasyonel Diabetes Mellitus ise gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal (Genelde 24. gebelik haftasından sonra) ve neonatal metabolik sorunlara yol açar.

### **Gebelikte aşikar diyabetin (Pregestasyonel diabetes mellitus) tanısı**

Belirgin glukoz tahammülsüzlüğü olan; hiperglisemi, glukozüri, poliürü, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidozun varlığında, ya da herhangi bir zamanda bakılan venöz kanda glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi aşılırsa tanıyı koymak zor değildir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda, gebelikte tanı zorlaşabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1999'da aşikar diyabet için açlık glukozunun eşik değerini 126 mg/dl olarak değiştirmiştir. (Bu eşik değer üzerinde retinopati riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir) (4). Sheffield ve arkadaşlarının diyabetik kadınlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 24 haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınlardaki gebelik seyirlerinin GDM'dan çok aşikar diyabete bağılı geliştiğini düşündürmektedir.

### **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. Müzmin 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 (5).

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 (6). 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 (7).

**Tablo- B2 : Pregestasyonel DM' nin Anne ve Fetusta yarattığı sorunlar**

---

**İlk Trimester (Pregestasyonel DM)**

Spontan Abortus

Konjenital malformasyonlar

Ketoasidoz

Hipoglisemi

**İkinci ve üçüncü Trimester (Pregestasyonel DM ve GDM)**

Ketoasidoz

Hipoglisemi

Albuminüri, Nefrotik Sendrom

Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon

Preeklampsi

Polihidramniyos

Preterm doğum

LGA, SGA

Ani fetal kayıplar

intrauterin gelişme geriliği

Makrozomi

Artmış sezaryenle doğum

## **Neonatal komplikasyonlar**

Makrozomi, LGA

Gelişme Geriliği, SGA

Preterm doğum

Konjenital malformasyonlar

Respiratuar distres sendromu (RDS)

Hipoglisemi

Yeni doğan sarılığı

Polisitemi

Hipokalsemi

## **Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması**

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, gelişen fetüse yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. GDM' nin patofizyolojisini açıklarken iki husus çok önemlidir. Birincisi normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son üç ayda en yüksek noktaya ulaşan, Tip II DM' lu hastalardakine benzer tarzdaki insülin direncidir. İkinci önemli husus ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas hücrelerinde insülin salgılanmasının artışıdır. Sonuç olarak gebelikte dolaşan kandaki glukoz düzeyinin değişimi, insülin duyarlılığındaki büyük değişimle kıyaslandığında çok küçüktür. Bunun nedeni normal gebelikteki glukoz düzenlenmesini de açıklayan beta -hücrenin uyum kabiliyetidir.

İlk üç ayda depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetüsün ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk üç ayda gliukozun çevre dokularda kullanımının artması ile açlık kan gliukozu daha düşüktür. İlk üç ayda glikoneogenez artar. Bu evre annedeki protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir evredir. Gebeliğin ikinci yarısında yıkım dönemi gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan hPL (human plasental laktojen), plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetüse saklanır, insülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, kortizon ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını

bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar , gebeliğin diyabete olan eğilimi arttıran ana hormonlardır.

Normal gebelikte son üç ayda insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (8). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi 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 kortizon miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (9).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile tam doyumluğa ulaşınca kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin ise plasentadan fetüse geçememektedir. Plasenta, besinlerin anneden fetüse aktarılmasında çok önemli rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek annedeki rnetabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır. Human koryonik somatomotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen esas polipeptittir. Gebelik sırasında annede insülin salgısına yol açarak fetüse glukoz alınması işlemini ayarlar. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit geçişini sağlayan lipolizi uyarmaktadır (10 ). Özetleyecek olursak;

- 1- Gebelikte endokrin pankreasın işlevsel durumu değişmiştir.
- 2- Pankreas Langerhans adacık hormonları Glukagon / İnsülin oranı değişmiştir.
- 3-Plasental hormonlar insülinin etkisini önleyici yöndedir.
- 4- Çevre dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
- 5-İnsülin karşıtı hormonların etkileriyle insülin salgısı azalmıştır.
- 6-Hedef organların insülin reseptörlerinde azalma vardır.
- 7-Proinsülin salgısı artmıştır.

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ve Gestasyonel Diyabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Plasenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır. Diyabetik annelerde ise anne diyabetinin ağırlığı ile paralel

olarak fetus karaciğerinde glikojen ve trigliserid toplanması tespit edilmektedir. Buda ileriki yaşamında çocuğu metabolik bok bozukluğa iten önemli bir faktördür.

GDM bir hiperglisemi şeklidir. Genel olarak, normal glukoz dengesinin sağlanmasında doku gereksinimlerini karşılayacak insülin arzının uyumsuz olmasından kaynaklanır. Çalışmalar gösteriyor ki özellikle gebeliğin son evresinde insülin gereksinimi giderek artmakta ve bu normal ve GDM'lu gebelerde çok da farklı olmamakta, ancak farkı yaratan GDM'lu gebelerde hem besinlere insülin yanıtının, hem de dokuların insüline yanıtı daha az olmasıdır (11). Bunun muhtemel nedeni de beta hücre disfonksiyonu olabilir. Gebeliğin dışında, beta hücre disfonksiyonunu açıklayan üç temel yaklaşım bulunmaktadır : 1) Otoimmün , 2) Monogenik , 3) insülin direnci zemininde olan beta- hücre disfonksiyonu. GDM 'daki beta hücre disfonksiyonunun bu üç şekilde de olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

GDM' li gebelelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir beta hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Gebeliğin kendisi çevre dokularda insülin direnci yaratan bir durum olduğundan çevre dokulardaki bu fizyolojik insülin direnci GDM'li gebelerde daha da abartılı gerçekleşmektedir. Bu da zemindeki süregelen insülin direncini arttıran bir etki gösterir. Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son üç ayda dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir. GDM'li kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz, daha yüksek seviyede kalır.

## **Gebelikte hormonların metabolik etkileri**

### **Plasental hormonlar:**

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insulin 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 (12).

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 (13). 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 arttırılmaktadır. 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 (14).

Korionik 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 (12).

### **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 (15).

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. GH düzeylerinde gebelikte 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 kortizolü 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 (16). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin ikileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır. 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.

### **Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi**

Diyabetik gebelerde perinatal sorunların artışında direkt rol oynayan etken annedeki hiperglisemidir. Annedeki artmış glukoz, kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçtiğinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetusta büyüme ve makrozominin yanı sıra akciğerde tip 2 alveol hücrelerinin sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer olgunlaşmasında gecikme ve Sıkıntılı Solunum (Respiratuar

distres sendromu) gelişme riskinde artışa neden olur. İlk üç ayda annedeki hiperglisemi ve diğer rnetabolik 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 giukozla birierşirler ve sonuçta Glukolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir . Ayrıca hiperglisemi kanda trombnositlerin yapışmalarını ve kümeleşmelerini artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombnositlerin yapışarak kapiller trombüs oluşumunu kolaylaştırır .

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 önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glukoz, amin-oasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir (17). Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi 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 insulin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra (3-hidroksibütirat ve asatoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsulinemi 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 -arak kullanılmaktadır . FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr' lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır (18).

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

direnci bu dönüşümü sağlamaktadır. Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine pankreası yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttıramazsa gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır.

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 hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle son üç ayda ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrozomi başta olmak üzere birçok soruna neden olmaktadır.

### **Gestasyonel Diabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar**

Diyabetik gebeliklerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebeliklere oranla daha yüksek olmasıdır. Günümüzden 60-70 yıl 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 kullanmaya başlanmasıdır. Nitekim, gebelikte ölçülen maternal ortalama glukoz seviyesi ile perinatal mortalite hızları arasında doğrudan ilişki olduğu, yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur (19). Annedeki kan glukozu düzenlenmesinin dışında, perinatal etkisi annede 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.

Glukoz düzeylerinin kontrol altına alınması sonucunda, bir çok mortalite ve morbidite sebebinin görülme sıklığı azaltılmasına rağmen doğumsal malformasyon hızı genellikle değişmeden kalmıştır. Ancak, bazı araştırmacılar gebelik öncesi dönemde insülin tedavisi ile doğumsal malformasyon oranların da azaltmayı başarmışlardır. Doğumsal malformasyonlu bebekler çıkartıldıktan sonra elde edilen morbidite ve mortalite oranları ise diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara yaklaşmıştır. Gestasyonel diyabette ise, prognoz 1 ip 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 (20).

**1-Spontan abortus ve doğumsal anomali oranında artış:** Diyabetik gebeliklerde büyük fetal anomali sıklığı % 7.5 -12.9 arasında gösterilmektedir . Diyabetik olmayan gebelere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diabette ise anomali sıklığı normal gebelere kıyasla farklılık göstermemektedir . İlk üç ayda açlık hiperglisemisi olan gebeler missed abortus ve boş yumurta (blighted ovum) açısından takip edilmelidirler (21).

**Kraniospinal Defektler:**Normal gebelerde 1-2/1000 sıklığında görülebilen tüp defektleri diyabetik gebeliklerde 19,5/ 1000 'a çıkmaktadır (22). 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 (23). Toplumdaki görülme sıklığından 200 misli bir katlanma ile diyabetik 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.

**Mikrosefali** de diyabetik gebeliklerde artmış oranda bulunmaktadır. Deneysel olarak invitro 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 olarak gözlenir.(% 4) (24). En sık karşılaşılanlar septal defektler, transpozisyon ve koarktasyon olarak sayılabilir. Büyük damarların transanspozisyonu 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 glukozu bağlı olarak amniyotik sıvı osmolalitesinde artış, fetal hiperglisemiden dolayı fetal poliüri veya fetal yutmada azalma öne sürülen polihidroamnios mekanizmalarıdır. Bunun yanında polihidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sık ilişkili (% 45) olarak bildirilmiştir .

**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 (25). Bu, kritik bir dönemde özellikle sinir sisteminin gelişimi sırasında embriyonun enerji ihtiyacının karşılanmamasına bağlı olabilir. Embriyogenezin daha ileri safhalarında hipogliseminin teratojenik etkisi, muhtemelen oksidatif metabolizma sayesinde olabildiğinden görülmeyecektir. Annede önemli hipoglisemik ataklar gözlenen serilerde doğumsal malformasyon artışı izlenmiştir.

**3-Hiperglisemi:** Gebeliğın ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin direnci nedeniyle hiperglisemi gelişir. Gebeliğın geç dönemlerinde insülin ihtiyacının azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glikozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, ilaç dozu glukozu normal sınırlarda tutacak şekilde ayarlanmalıdır, insüline en fazla gereksinim 20-30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve doğum sonrası birinci günde kullanılan doz, gebeliğın sonunda verilen dozun yarısıdır .

**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 beta-hidroksibütiratın büyüme geriliği ve malformasyon yaptığı gösterilmiştir .

Diyabetik ketoasidoz son yıllarda giderek az rastlanan bir sorun olup, % 9.3 civarında gözlenir . 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 (3-sempatomimetiklerin kullanımı diyabetik ketoasidozu kolaylaştırır. İnsülin yetersizliği neticesinde hiperglisemi ve glukozüri 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. İnsülin yetersizliği sonucu oluşan lipolizin artışı ile yağ asitlerinin karaciğerde oksidasyonu artar ve keton cisimler (aseton, p-hidroksibütirat 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 ketonüri ile tanı sağlanır. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerinde, plazma bikarbonat 15 mEq/l'den az ve arteriyel pH 7,3'den düşüktür. Ancak gebelikte ketoasidozun 300 mg/dl altında da gelişebileceği bilinmelidir.

**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 glomerüler filtrasyon hızı artar. Normalde gebelerde günde 300mg'a kadar glikozüri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelikte pelvik taban kaslarının gevşemesi, mesanede idrar birikiminin artması ve bakterilerin çoğalması için glukozun besin olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit görülme sıklığı % 4 olduğundan asemptomatik bakteriürinin tedavisi önemlidir. Yara yeri enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetlilerde siktir. 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 anjiyotensin 2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostosiklin (PGI<sub>2</sub>) yapamadığı düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5-10 arasında görülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi damarsal sorunları olan diyabetik qebelere daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı

normal olanlara göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir.

İnsulin 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 (26).

Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insulün tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regule olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Lindsay ve ark (27) OGTT' de tek değeri bozuk olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla preeklampsi gözleendiğini bildirmiştir.

Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insulün direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır. Son yıllarda glukoz düzeyi ile preklampsinin şiddeti ile bağlantı kurulan yayınlar mevcuttur (28). Bu sorun diyabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insulün direncinin rolü olduğu düşünülmektedir ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak süre gelen insulün 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 glikoz konsantrasyonun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

**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. Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsülinemi, asidoz ), bu ilaçların diyabetik gebelerde kullanımını sınırlandırmıştır. Erken doğum tehditi olan diyabetik anneler için glukoz metabolizması üzerine etkisi olmayan kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır. GDM'de gelişmesinin nedenleri ise preeklampsi, polihidramniyoz ve enfeksiyonlardır.

**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 yaşma göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır. LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır.

Fetal makrozomi GDM'lu gebelerde %20 - 30 arasında görülmektedir. Bazı araştırmacılar ise amniyotik sıvıdaki insülin düzeylerini araştırmış ve makrozomiyle ilişkili bulmuşlardır . Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreastan 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal kökenli olduğu kabul edilir. Bu nedenle anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetüs 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. 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 (29).

Sonuç olarak uygun tedavi ile 4500 gramı aşan doğumlar yaklaşık %50 azaltılabilir. Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvurulan 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 persentilin 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 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 persentilin üzerinde de bulunurlar. Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adele gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak büyüme va

gelişmeye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar. LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulan ölçüm fetal karın çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal karın çevresinin ölçülmesi ve bu değerın gebelik haftasına göre 90 persentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür.

**10-Müdehaleli doğum:** Makrozomi, IUGR (Rahim içi gelişme geriliği) ve geliş anomalilerine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır. Özellikle glukoz kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur. 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 (30). Bunun dışındaki vakalarda normal vaginal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur .

### **Diyabette Perinatal Mortalite**

Diyabetik gebelerde fetal ölümlerin görülme sıklığı artmıştır. Ölü doğum hızı 1.6 ile 38.1 arasındadır. Fetüsler genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedirler. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Yüksek ölüm hızları için üç neden ileri sürülmüştür:

1-Uteroplasental dolaşımda 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 oksijen ilgisinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi: Maternal kanın oksijene ilgisinin artması fetüsün oksijenlenmesini engelleyen bir nedendir. Diyabetik kontrolü yetersiz olan gebelerde yüksek HbA1c seviyeleri maternal kanın oksijene ilgisini arttırmakta ve dokuların oksijen almasını

azaltmaktadır. 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 fetüslerinde beta-hidroksibütirik asit verilmesi sırasında fetal PaO<sub>2</sub> seviyesi azalmış, fetal laktat seviyesi artmış, uterus kan akımı % 12 azalmıştır. Bu değişikliklerin, annede keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. 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.

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 dir. 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 (31).

Rahim içi 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 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 (32). Bir diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite aşikar diyabetes mellitusta % 15.2'den % 2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta % 6,7'den % 0,5'e düşmüştür (33).

#### **Gebeliğin diyabete etkisi :**

- 1-Retinopatıyı artırır.
- 2-Nefropatıyı hızlandırır.
- 3-Nöropatıyı artırır.
- 4-İnsülin ihtiyacını artırır.
- 5-Glukozüri 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,ilk görülebilen ezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksüdalar 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 retinopati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, müzmin hipertansiyonla birlikte olduğundan preeklampsi riski % 60' lara çıkar.Nefropati, aşikar proteinüri (500 mg/gün) olması ile tanımlanır. Mikroskobik albuminüri varlığının tespit edilmesi, yüksek risk grubunun belirlenmesi ve damarsal sorunların erken önemde yakalanması açısından faydalıdır.

### **Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları:**

Gebelerin yaklaşık % 0,2 ila % 0,3'ü 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 , ani ve süre gelen hipoksi, doğum travması ve asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, hipertrofik ve konjestif kardiomyopati, gelişme geriliğidir.

Diabetik 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 hyalin 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: Bu doku insüline çok hassastır. 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- B3 : Diyabetik anne bebeğinde karşılaşılan sorunlar ve nedenleri**

sorun	mekanizma-sebep
fetal ölüm	Plasenta yetmezliği, hipoglisemi, hipoksi
Konjenital malformasyonlar	Hiperglisemi, genetik yatkınlık, vasküler komplikasyonlar, metabolik yakıtların yol açtığı teratogenez
Makrozomi	Hiperinsülinizm
Hipoglisemi	Hiperinsülinizm (doku glukoz alımının artması, artmış yağ mobilizasyonu)
Tip I Respiratuar Distres Sendromu (RDS HyelanMembran Hastalığı)	Sürfaktan sentezinin insülin 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, ornagnezem
Küçük sol kolon sendromu	Gastrointestinal sistem motilite eksikliği
Kardiyomyopati	Septal hipertrofi

### **Gebelik Sonrası Dönem**

Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra %30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder. 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 (34).

### **GDM sonrası DM için risk faktörleri**

Yaş arttıkça diyabet sıklığı artmaktadır. Obezite ciddi bir risk faktörüdür. VKİ (Vücut Kitle indeksi)'e göre obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir. Obezite süresinin uzaması da diyabet riskini artırmaktadır. Tip II DM tanısı alan hastaların %80' i obezdir. Gebeliğinde insülin kullananlar, GDM'u izleyen yıllarda, hem de ilk yılda DM 'a adaydırlar. Bir çalışmada bu hastaların ilk bir yılda Tip I DM tanısıyla yeniden insüline başlamaları % 63 olguda görülmüştür (35). Buschard tarafından izlenen 60 hastanın 9'u insülin tedavisini sürdürmüş, 37 hastada (% 63) ortalama 256 gün sonra yeniden insülin tedavisine gerek duyulmuştur (36). Ailesel risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli kontrolsüz diyabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır . Parite artışı DM için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Coğrafi bölge veya ırksal yönden görülme sıklığı farklılıkları bulunmaktadır. GDM görülme sıklığı, Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha siktir. Amerikalı beyazlarda % 18.5, zencilerde % 28.3 bulunmuşken bu oran İspanyollarda % 36.3'dür. GDM, Güney Avrupa ve Güney Doğu Asya'da diğer bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Bir sonraki gebelikte hastaların yarısı yine diyabetik olacaktır . 1992 yılında yayınlanmış ileriye doğru yapılmış bir araştırmada, GDM 'u olan 90 gebenin 47' sinde (% 52), yine GDM gelişmiştir (37).

### **GDM' de Tarama ve Tanı**

Tüm 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. Hatta Birleşik Devletler ve Avrupada bazı guruplar GDM'u taramanın pahalı ve kesin kanıtlara dayanmadığı için yapılmasını gerekli olmadığı görüşündedirler. Ancak bu konuda pek çok araştırma yapmış Coustan' in işaret ettiği gibi "bilimsel kanıtlar taramayı desteklemiyor" önermesinin "bilimsel kanıtlartaramamayı öneriyor" anlamına

gelmeyeceği aşıkardır. Ayrıca hekimler pek çok durumda düzey I kanıtlara (uygun çift körlü, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmiş kanıtlar) göre hareket etmezler. 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.

Bir hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Perinatal morbidite glukoz intoleransının derecesine bağlı ise yüksek riskli grupta mümkün olduğunca erken tarama yapmak akılcı bir yaklaşım olacaktır. 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 iik kez Seçici tarama, Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tarafından genel taramanın yanısıra 30 yaşının üzerinde gebelere ve 30 yaşın altında ancak risk faktörü olan gebelere önerümeye başlandı . Amerikan Koruyucu Hizmetler Gücü (U.S. Preventive Services Task Force) ise GDM için genel yada seçici taramanın yeterince kuvvetli kanıtlara dayanmadığından önermiyordu.1997'de ADA'nın "Diyabetes mellitusun tanısı ve sınıflanmasında Uzmanlar Komitesi Raporu" tarama hakkındaki yaklaşımları değiştirdi. Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu 1998'de GDM için risk faktörlerini tanımladı ve seçici GDM taramasını önerdi. En son 2003 yılındaki ADA Ekspertler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir.

## Tablo –B4: Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Seçici Tarama

---

### Düşük Risk

(Aşağıda tanımlanmış özelliklerin hepsi mevcutsa rutin tarama önerilmez.)

1. 25 yaşın altındaki gebeler
2. Kötü obstetrik öyküsü olmayan gebeler
3. Yüksek riskli etnik grupta olmayan gebeler
4. Normal kilodaki gebeler (Vücut Kütle İndeksi (VKİ)  $<27 \text{ kg/m}^2$  )
5. Birinci derece akrabalarında Tip II diyabet olmayan gebeler
6. Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmayan gebeler

### Ortalama Risk

(24-28. haftalar arasında tarama testi önerilir.)

İspanyol kökenli, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler

### Yüksek Risk

(Mümkün olan en erken zamanda glukoz ölçümü yapılmalı, 24-28. haftada yükleme testi tekrarlanmalıdır.)

Belirgin obezite, ailede tip II DM olan, önceki gebeliğinde GDM olan veya glukozürisi olan gebeler

---

\*Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu (1998) (38).

Buna göre %10 -36 gebeye tarama gereksinimi ortadan kalkarken , %1 – 3 'ü gebe atlanmış olacağı öngörülmektedir . Ancak bazı yazarlar, seçici taramanın tarama işleminin karmaşıktığı, yanlış risk değerlendirmelerinin yapılabileceği bazı etnik guruplarda tarama dışı kalan gebelerin zaten çok az olacağı gibi eleştirilerde bulundular .

Doğum öncesi ilk başvuruda mutlaka risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebe GDM için yüksek riskli guruptaysa kan glukoz düzeyine bakılmalıdır. Sadece risk faktörlerinin bulunmasına göre yapılan taramada GDM' li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda bulunmaktadır.

**Tablo-B5:GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri\***

Yöntem	Duyarlılık %	Özgünlük %
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glukoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glukozu (88 mg/dl)	88	78
Açlık glikozu (74 mg/dl)	92	44
50 gr tarama (1.saat 140 mg/dl)	59	91
50 gr tarama (1.saat 135 mg/dl)	61	88
50 gr tarama (1.saat 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

(\*F.W.F. Hana.Screening for gestational diabetes;past,present,future.Diabet.Med.2002)(39).

### **GDM için tarama ve tanı yöntemleri**

#### **Glukoz tolerans testleri**

GDM 'u taramak için dünyada en sık kullanılan yöntemdir. Tercih edilen iki tip tarama testi vardır. Bunlar: İki aşamalı 50 gr - 100 gr glukoz yükleme testi ve tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testidir.

İki aşamalı testte, önce 50 gr glukoz yüklemesinden bir saat sonra kanda glukoz düzeyine bakılır şayet eşik değer üzerinde ise üç saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır. 50 gr glukoz yükleme testinde eşik değer konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15'de üç saatlik OGTT'ye geçmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan duyarlılık % 80 olmakta ve olguların yaklaşık beşte biri atlanmaktadır (40). ADA (American Diabetes Association ) ACOG ve Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışma Konferansı plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl' yi önermektedir (41). O' Sullivan'ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz tam kanda 130

mg/dl'dir. Bu değerin sensitivitesi % 79, özgünlüğü % 87 olarak bildirilmiştir. Gestasyonei diyabet tanısı konmuş 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 duyarlılığı % 100' e yakındır. Ancak 1998' de Carr GDM üzerine yaptığı derlemede, eşik değerin 130 mg/dl olarak alındığında vaka başına maliyetin yaklaşık 57\$ arttığını öne sürmüştür (42). Ayrıca gebeliğin yüksek riskli olarak tanımlanmasının gebede yarattığı gerginlik ve perinatal sonuçları pek fazla değiştirmediğine dikkar çekti.

1989 yılında Kanada'da 12 yıllık süre içinde geriye dönük bir araştırmada genel taramanın makrozomi, sezaryen ile doğum ve diğer perinatal sorunlar açısından bir değişiklik yaratmadığı sonucuna varıldı ve Kanada'daki GDM sıklığının artmasının genel taramanın getirdiği bir artefakt olduğuna karar verildi (43).1970 yılına kadar glukoz seviyesi venöz tam kanda bakılmıştır.1970'li yılların sonunda laboratuvarlar kan glukoz seviyesini plazma veya serumda ölçmeye başlamışlardır. Plazma serum glikoz değeri tam kan glukoz değerinden ortalama % 14 daha yüksektir.

### **"Jelibon" Testi**

50 gr test için hazırlanmış ticari glukoz iğecekleri mevcuttur. Ancak bazı gebelerde bu kadar glukoz çözültisi bile bulantı, kusma ve fenalık hissi yaratıp testin yapılmasına engel olabilmektedir. Böyle hastalarda 23 adet , basit karbonhidrat iğeren jelibon şekerlemeleri verilerek de testin yapılabileceği ileri sürülmüştür (44). Testin duyarlılığı ve özgüllüğü 50 gr yüklemesiyle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Sınırlı sayıdaki çalışmaların bazılarında eşik değerin 120 mg/dl olduğunda duyarlılığın artırılabilieceğine dair iddialar bulunmasına karşın tüm gebeler için giukoz tolerans testlerine karşı bir alternatif olarak önermeye yetecek kanıt bulunmamaktadır. Ancak glukoz tolerans testini kaldıramayan gebelerde kullanılabilir.

### **GDM taramasında diğer yöntemler**

#### **İdrarda glukoz taranması**

Eskiden GDM ve bozulmuş glukoz toleransının taranmasında sıkça kullanılan bu test özgüllüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik oranı olması nedeniyle günümüzde taramada pek fazla tercih edilmemektedir (45).

### **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 değer üzerinde GTT yapılacağı konusu net değildir. Son yenilen yemekten iki saatten az geçmişken bakılan kan glukozunun 116 mg/dl (6,4 mmol/L) 'in üzerinde olması ,son yenilen yemekten iki 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 (46). Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir.

### **Açlık kan glukozu ölçümü**

Bu test gebeler açısından rastgele ölçüme nazaran daha az pratiktir. Taramadaki özgünlüğü %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 değer altındaki grubun ancak %1'inde GDM geliştiğini ve bu yöntemle GTT uygulamalarının %50 azaldığını belirtmektedirler (47).

### **Glikolize Hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümü**

GDM taramasında araştırılmış olan bu ölçümlerin sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır. Ancak tedavinin takibinde yararları olabilir. HbA1c: Glikolize hemoglobin insan eritrositlerinde; düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin M terminal amino grupları ile glukozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş olarak ve enzimatik olmayan bir yolla oluştuğunu göstermektedir . Bu nedenle, glikozile hemoglobin ölçümünün dört ile altı haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur. Kan glukoz yoğunlukları normali aşarsa, glukoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır. Bu glukoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık son üç aylık plazma glukoz 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.

## **GDM'un Tanısının Konulması**

### **iki aşamalı test**

Birleşik Devletler ve dünyada birçok ülkede ensık kullanılan tanı testi iki aşamalı tanı testidir. Başlangıçta aç olmadan verilen 50 gr glukoz solüsyonundan bir saat sonra Plazma glukoz değeri 140 mg/dl (7.8 mmol/L)' yi aşarsa 100 gr, üç saatlik glukoz yükleme testi yapılır. Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değerlerdir. Duyarlılığı arttırmak için daha düşük eşik değerler alındığında daha fazla GDM tanısı alan gebe ortaya çıkacaktır ve yapılan pek çok çalışmada eşik değerler arasında peşinatal morbidite açısından anlamı bir farkın olmadığını belirtilmektedir. Bu yüzden Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansında düşürülmüş Carpenter ve Coustan Kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Schwartz ve arkadaşlarının yaklaşık 9000 gebe üzerine yaptığı bir çalışmada Ulusal Diyabet Veri Gurubu (NDDG) ile Carpenter ve Coustan' nın eşik değerlerinin perinatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında, düşük eşik değerlerde GDM tanısı alan gebe sayısı % 54 artmış bulundu ancak uygun tedaviyle 4000 gr'i aşan bebek sayısı %17.1 'den % 16'ya ,4500 gr'ı aşan bebek sayısı ise %2,95'den %2.91'e indirildiği ortaya konulmuştur (48) .

### **Tek aşamalı Test**

Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Gurubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (VVHO) GDM tanısı için iki saatlik 75 gr testi önermektedir. Bu test gebe olmayan erişkinlerde uluslar arası kabul edilen tanı testidir. Tek aşamalı WHO kriterleri hem GDM hem de bozulmuş glukoz toleransını (Impaired Glucose Tolerance, IGT) tanımlar (49). Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansı tek aşamalı testi, perinatal sonuçlar üzerinde yeterli kanıt olmadığını da belirterek iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımladı (38). Pettitt ve arkadaşları geniş serilerinde tek aşamalı testi uygulamasının daha kolay, daha ucuz, gebe olamayanlarla daha karşılaştırabilir olduğunu öne sürdü . Ayrıca hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması tek aşamalı testin avantajlarındandır.

## Tanı kriterleri

GDM 'un kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) iki saatlik 75 gr testi önermekte (49) ve Carpenter ve Coustan 'in eşik değerlerini uygun görmektedir. Ayrıca venöz ya da kapiller kandan yapılan ölçümleri kabul etmektedir. Birleşik Devletlerde ise GDM tanısı için 3 saatlik 100 gr test yapılmaktadır (41). ACOG Eşik değerler konusunda ise hem Carpenter ve Coustan'ın hem de un eşik değerlerinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Owen ve arkadaşlarının Birleşik Devletlerdeki fiili uygulamaya dair yapılan araştırmalarında %77 oranında NDDG'un eşik değerlerinin kullanıldığı anlaşılmıştır (50).

**Tablo-B6 100 gr ve 75 gr OGTT eşik değerleri**

zaman	Tam Kan* O'sullivan-Mahan	Venöz** (plazma/serum) Somogyi-Nelson tekniki ile	Venöz*** (Plazma/serum) Glokoz oksidaz/ Hezokinaz Carpenter&Coustan
Açlık	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1.saat	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2.saat	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3.saat	125 mg /dl	145 mg/dl	140 mg/dl

\*Orjinal O'Sullivan ve Mahan değerleri

\*\*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. 1982.

**Tablo –B7 Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterleri**

zaman	NDDG 100gr OGTT	ADA 100gr/75gr OGTT	WHO 75gr OGTT	EASD 75gr OGTT	CDA 75gr OGTT	NZSSD 75gr OGTT
Açlık	105mg/dl	95mg/dl	126mg/dl	108mg/dl	95mg/dl	99mg/dl
1.saad	190mg/dl	180mg/dl			180mg/dl	
2.saad	165mg/dl	155mg/dl	140mg/dl	162mg/dl	160mg/dl	162mg/dl
3.saad	145mg/dl	140mg/dl				

NDGG: National Diabetes Data Group

ADA: American Diabetes Associaton

WHO: World Healt Organisation

EASD: Europan Associaton for the Study of Diabetes

NZSSD: New Zealand Society for the Study of Diabetes

CDA: Canadian Diabetes Associaton

**OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır:**

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla on dört 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.

75 gr veya 100 gr OGTT sonrasında, Tablo B7 deki kan glikozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur.

75 veya 100 gr OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda 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 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (10). 75 veya 100 gr OGTT bulantı ve kusma gibi

nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gr glikoz ile intravenöz glikoz tolerans testi ( % 50'lik glukoz çözeltisinden 50 ml ) ya da "jeiibon" testi yapılabilir.

GDM'lu kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glisemik durumlarını araştırmak için 75 gr OGTT yapılmalıdır.

### **Bozulmuş Açlık Glukozu Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı**

1960-70' li yıllarda , çok hafif derecede glukoz intoleransı olan hastalar, diyabetik olarak değerlendiriliyorlardı. Fakat daha sonra bozulmuş glukoz toleransının ve yeni olarak da bozulmuş açlık glukozunun tanımlanması sonucu bunların normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. (Yenigün M.)(1). Bozulmuş açlık glukozunda (IFG) açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasındadır. Bozulmuş glukoz toleransında (IGF) açlık plazma glukozu 100 mg/dl altındadır fakat oral glukoz tolerans testi uygulandığında 2. saat plazma glisemi düzeyi 140-200 mg/dl arasındadır. Her iki durumda da normal veya normalin üst sınırında glikolize hemoglobin düzeylerine rastlanır.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sendrom X veya metabolik sendrom olarak bilinen insülin direnci ile yakın ilişki gösterirler. Yaşla, yüksek kan basıncı ile, kalp hızının artması ile, plazma trigliserid seviyesinin yükselmesi ile oral glukoz testindeki değişiklikler artmaktadır ve makrovasküler hastalık açısından artmış olan riske sahiptirler. Bir kısmından ilaçlar sorumludur, bir kısmından da genetik sendromlar veya diğer hormonal hastalıklar saptanır. Obezlerde daha sık görülürler ama her zaman insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili değildir. IFG ve IGT klinik bir antite olmaktan çok gelecekte olası bir diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalıklar açısından risk kategorilerini ifade ederler.

ADA plazma açlık glukoz ölçümlerini (açlık kan şekeri ) kolay ve hızlı uygulanabilirliği, hastalar açısından daha konforlu ve kabul edilebilir olması ve daha ucuz olması nedeniyle tarama testi olarak önermektedir. Buna karşılık, WHO diyabet kriteri hala 2 saatlik oral glukoz tolerans testini içermektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı çok yaygın prevalansa sahiptir. Birleşik Devletlerindeki prevalansı % 11' dir. Bozulmuş açlık glukozu ise % 6.9-9.7 (13.4 milyon Amerikalı) oranında görülmektedir. Yeni ADA kriterlerine göre bu rakamlar daha yüksek olacaktır. Yaklaşık 41 milyon Amerikalı IFG ve IGT'li olarak hesaplanmaktadır. ABD'deki diyabetli sayısı yaklaşık 18.2 milyon yani % 6.3 iken

prediyabetik olarak bilinen IFG ve IGT'nin yüksek oranlarda olması diyabetin ve buna bağılı komplikasyonların açısından düşündürücüdür. Diyabet ABD' de en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmuştur. 60 yaş üzerindeki prevalansı şimdiden % 18.8' dir.

IFG ve IGT' nin fizyopatolojileri heterojen bozukluklar grubu olmasıdır. Hiperglisemi, insülinin işlevinde veya salınımında bir azalmaya bağılıdır. Glukoz intoleransı ve diyabet metabolik sendromun parçası olduklarından , hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile yakından ilişkilidirler. Başlangıcında insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi vardır. Diyabete ilerleme genetik, çevresel ve kazanılmış faktörlerle olur. Sedanter yaşam ve diyet alışkanlıkları sonucunda obezite gelişir. Tip 2 diyabet hastalarının önemli kısmı obezlerdir ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Sigara, düşük lifli gıdalarla beslenme, aşırı doymuş yağlarla beslenme de değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, pozitif aile öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü, düşük doğum ağırlığı ise değiştirilemez risk faktörleri arasında yer almaktadır.

IFG ve IGT , diabetes mellitus için majör risk faktörleridir. 10 yıl içinde diyabete ilerleme %20-50 arasındadır. DM'e ilerlemede bazal glukoz seviyesi en önemli belirleyici faktördür. Kardiyovasküler risk faktörü oranları normal glukoz toleransı olanlar ile diyabetliler arasında bir yeredir. Makrovasküler komplikasyon riskleri artmıştır (koroner arter hastalığı , gangren, stroke ). Mikrovasküler komplikasyonlarda ( retinopati, nöropati, nefropati) belirgin artış görülmemiştir. Ancak Abdella ve arkadaşları IGT olan 47 yaşında bir hastada nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği, ayrıca fundoskopi ile görülen proliferatif retinopati tespit etmişlerdir (52).

IFG ve IGT genelde semptom vermezler. Ama bu hastalarda özellikle hipertansiyon, obezite, dislipidemi hikayeleri mevcutsa inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar artmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yaşam tarzı müdahale programlarının bu hastalarda diyabete ilerleyişi önlemede oldukça etkili oldukları tespit edilmiştir. Da Qing'in Çin'de yaptığı araştırmada IGT olan 577 vakada egzersiz ve diyetin tip 2 diyabet insidansında %42-46 azalmayı sağladığı görülmüştür (53). Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletlerinde Diyabet Önleme Çalışmasının sonuçlarına göre diyet ve düzenli egzersizin IGT olan 3234 vakada tip 2 diyabet insidansını % 58 azaltmıştır. Yaşam tarzı müdahaleleri tüm etnik gruplarda , erkekler ve kadınlarda eşit düzeyde başarılı olmaktadır. Yine IFG ve IGT hastalarına medikal tedavi

olarak akarboz verilmesi ile diyabete ilerlemede %25 azalma görülmüştür. Aynı şekilde metformin tedavisi ile de aynı oranda başarı elde edilmiştir.

Diyabet taramasında ADA'nın kullandığı IFG ile WHO'nun kabul ettiği IGT arasındaki tartışmalar devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli bireyleri belirlemede 2. saat glukozun, açlık glukozundan daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın bu testin % 25'e varan test içi değişkenliği söz konusudur. Farklı çalışmalarda 3 aya kadar farklı zaman aralıklarında yeniden test edildiğinde , birinci testte IGT olduğu saptanan vakaların %35-75'i yeniden test edildiğinde normal olarak bulunmuştur.

Hoorn çalışmasının son raporlarında herhangi bir kritere göre tanı konmuş diyabetlilerde veya IFG, IGT olarak sınıflandırılmış gruplarda mortalite açısından net bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (54). DECODE çalışması 10 prospektif Avrupa kohort çalışmasını analiz etmiştir. Bu çalışmada 30-89 yaşları arasında 7126 kadın, 15388 erkek dahil edilmiş ve hepsine 2 saatlik oral-glukoz testi uygulanmıştır. Ortanca izlem süresi 8.8 yıl ve tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler hastalık ve inme risk oranları hesaplanmıştır. 2. saat glukozunun tek başına tahmin değerine açlık glukozunun anlamlı bir ek katkı sağlamadığı görülmüştür. Buna karşın açlık glukoz kriterine 2. saat kriteri eklendiğinde tahmin gücü anlamlı derecede artmaktadır (55).

Balkau ve arkadaşları Paris Prospektif Çalışmasının mortalite verilerini gözden geçirmişler ve ölüm riskinin yükselen açlık ve 2 saatlik glukoz seviyeleri ile sürekli olarak arttığını bulmuşlar. Son dönemde yapılmış 20 çalışmanın meta regresyon analizi yapıldığında Coutinho ve arkadaşları açlık, 1 ve 2 saatlik glukoz düzeylerinin yüksekliğinin kardiyovasküler olay riskini arttırdığını tespit etmişlerdir.

Barr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IFG, IGT ve DM hastalarında kardiyovasküler riskler ve buna bağlı mortalite oranlarını araştırdılar. 10428 hasta üzerinde yapılan ve 5.2 yıl süren çalışma sonucunda IFG ve DM kardiyovasküler ve buna bağlı mortalite risk faktörü olarak görülürken, IGT risk faktörü olarak tespit edilmedi (56).

Yine benzer şekilde yeni IFG'nin (IFG 100) eski IFG ile (IFG 110) karşılaşmasını yapan çalışmalar yapıldı. Hung ve arkadaşlarının Tayvan'da 1411 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, IFG100 hasta gruplarının BMI(vücut kitle indeksleri), bel çevresi, arteriyel basınçları ve trigliserid düzeylerine bakıldı. Yeni IFG kriteri ile kardiyovasküler risk artışı arasında anlamlı ilişki bulundu (57).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma IFG ve IGT'nin aynı fizyopatolojiye sahip olduklarını gösterdiler. IFG ve IGT risk faktörleri değerlendirildi. Risk faktörleri olarak bel kalça oranları, Trigliserid, HDL kolesterol, kan basınçları, açlık plazma glukozu ve bunlarla ilişkili metabolik sendrom ve insülin dirençlerine bakıldı. Sonuçlar IFG ve IGT gruplarının aynı risk faktörlerine sahip olduklarını gösterdi (58).

Yine Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) grup, IFG ve IGT ile ilgili yapılmış 156 çalışmayı metanaliz etmişler ve şu sonuçları elde etmişler. Diabetes mellitusa ilerleme IFG de %1.60-23.44, IGT'de %1.83-34.12 ,hem IFG hemde IGT olan grupta %9.96-14.95 arasında bulundu. Nonfatal Kardiyovasküler riskler; aterotromboz, nonstetotik ateroskleroz, klinik MI,Koroner anjiyoplasti, inme ,anjina, kalp yetmezliği ve bunların kombine durmları değerlendirildi ve bu riskler IFG'de % 0.63 – 9.68 , IGT'de 11.58-12.39 olarak bulundu. Fatal kardiyovasküler riskler; iskemik kalp hastalıkları,kardiyoserebrovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıklarını kapsayan riskler ,IFG'de % 0.10-1.54 ,IGT'de % 0.06-0.76 arasında bulundu.

Mortalite riskleri; tüm nedenler dahil edilmiş. Kanseri ve siroz dahil tüm mortalite oranları, IFG'de %0.56-1.39 , IGT'de % 0.09-2.44 bulundu.

Tedavilerinde diyet ve egzersiz programları ile IFG ve IGT hastalarının diyabete ilerlemele rölatif riskleri % 54 azaltıldı. Akarboz tedavisi ile rölatif risk azalması % 25 bulundu. Metformin ile rölatif risk %25 azaldı. Yine Thiazolidinedione troglitazon ile de benzer sonuçlar alındı. Enalapril tedavisi plasebo ile aynı bulundu (59).

## IFG , IGT ve Gestasyon

Daha önceki konularda gestasyonel diyabet ve bunun anne ve fetüse olan etkilerini tartışmıştık. GDM gebelerde perinatal morbitite ve mortaliteyi arttıran en önemli nedenlerden birisi olduğunu belirtmiştik. Burada ise gebelerde IFG ve IGT'nin perinatal ve postnatal etkilerini araştırdık. Gebelerde yapılan çalışmalarda bozulmuş glukoz toleransı % 10-15 oranında görülmektedir. Bozulmuş açlık glukozu prevalansı ile ilgili literatürde yererli çalışma bulunmamaktadır.

Maternal hiperglisemi, fetüsün iyilik haline tehdit oluşturmaktadır. Açlık hiperglisemisi ( AKŞ>105 mg/dL) fetal ölüm riskinde artma ile ilişkilidir. 29-32 haftalar arasında yüksek postprandiyal glukoz seviyeleri fetal makrozomi ile ilişkilidir. Eğer postprandiyal 1.saat glukoz seviyesi 140mg/dL üzerinde ise makrozomi riski daha da artmaktadır. Açlık kan şekerinin makrozomi gelişmesi açısından rölatif riski ikidir. Açlık glukoz seviyesindeki her 18mg/dl'lik artış makrozomi riskini ikiye katlar. Moses ve arkadaşları gestasyon yaşına göre büyük yeni doğan sayısını ve obstetrik müdahale ihtiyacını azaltmak için, glukoz sınır değerlerini açlık için 90 mg/dl ve 2.saat için 140 mg/dl'ye çekmeyi önermişlerdir. Pettit, Pimalı Hintlerde 75 gr glukoz 2.saat cevabı yükseldikçe perinatal mortalite oranının da arttığını görmüştür.

OGTT'de tek bir anormal değer perinatal morbidite riskini daha iyi tahmin edebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tallerigo ve arkadaşları 100 gr OGTT'den sonra 2. saat plazma glukoz seviyelerinin yeni doğanın doğum tartısıyla oldukça uyumlu olduğunu görmüşlerdir (60). 2. saat plazma değeri ne kadar yüksekse, makrozomi, toksemi ve sezayen doğum ihtiyacı o kadar artmıştır. Lindsay ve arkadaşları OGTT'de sadece bir anormal değeri olan kadınlarda hem maternal hemde fetal morbiditenin arttığını görmüşlerdir. Yine OGGT'sinde tek bir anormal değer bulunan kadınların gestasyon yaşına göre büyük bebek sahip olma insidansının OGTT değerleri tamamen normal olan kadınlara göre iki kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Ertunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 gr testi bozuk olan fakat 100 gr yükleme testi normal olan gebelerle 50 gr tarama testi normal çıkanlar karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda 50 gr. tarama testi bozuk olanlarda makrozomi ve sezaryen oranları ise yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi (61). Nordin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IFG ve IGT'li gebelerin gestasyonla ilgili sonuçlarını karşılaştırıldılar. IGT'li grupta müdahaleli doğum ve sezaryen oranlarında artış

görüldü. IFG'li grupta ise artmış preeklamsi riski ve makrozomi riski mevcuttu. Yine insülin ile tedavi edilen gestasyonel diyabetli gebelerde makrosomi riski artarken sezaryen ve müdahaleli doğum riskinde artış olmadı. Bu sonuçlarla gebelerde IFG ve GDM hastalarında makrozomi ve preeklamsi görülme riski artmış bulunurken buna karşın IGT hastalarında fetal ve maternal komplikasyonlarda artmış bir risk görülmedi (62). Yine Yang ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada gestasyonel glukoz bozukluğunun preeklamsiye olan etkilerini araştırdılar. Gestasyonel diyabeti olan ve bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde artmış preeklamsi riskini gösterdiler (63).

Yine Di Cianni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal glukoz toleransı olan gebelerle, açlık hiperglisemisi, GDM'u veya OGTT'de bir değeri bozuk olanlar karşılaştırıldı. GDM ve bir değeri bozuk olan gebelerde yaş ileri idi, BMI artmıştı ve trigliserid seviyeleri yüksekti (64). Luis Felipe ve arkadaşları Önceki gebeliklerinde Gestasyonel diabetes mellitus'u olan 838 kadına postpartum olarak IFG ve IGT değerlendirmesi yaparak kardiyovasküler risk faktörlerini araştırdılar. Araştıma sonucunda IFG'li kadınların BMI ve kan basıncı normoglisemili kadınlardan daha yüksek bulundu. BMI ve bel çevreleri IFG'li kadınlarda IGT ve normal glukoz seviyesine sahip kadınlardan daha yüksek lundu. IGT ve normal glukozlular arasında bir fark yoktu. IGT kardiyovasküler risk faktörlerinde artmış riski göstermedi. Önceki gebeliklerinde GDM hikayesi olan kadınların ileride uzun dönemde kardiyovasküler riskini gösteren IFG oldu (65).

Scgranz ve arkadaşlarının Malta da yaptıkları çalışmada gebeliklerinde bozulmuş açlık glukozu olan ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar postpartum 8 yıl takip edildi ve diyabete ilerleme durumları değerlendirildi (66). Bozulmuş açlık glukozu olan grupta postpartum DM'e yüksek oranda ilerleme görüldü. Başka bir çalışmada da önceki gebeliklerinde IFG ve IGT olan hastalarda, daha sonraki gebeliklerinde gestasyonel diyabet gelişme oranları yüksek bulundu.

Bütün bu çalışmalar gösteriyor ki gebelerde, IFG ve IGT perinatal mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Bunlar anne ve fetüsü etkilediği gibi, annenin ileriki dönemde diyabet ve artmış kardiyovasküler riskini de göstermektedirler.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine, Aralık 2006 ile Ekim 2007 tarihleri arasında başvuran gebe hastalar üzerinde yapıldı. İleriye yönelik olgu kontrollü çalışma planladık.

Çalışma grubumuza yirmi yaşın üzerinde olan gebeler dahil edildi. Gebelik öncesinde Tip I veya Tip II diyabeti olanlar, çoğul gebelikler, karaciğer, böbrek ve endokrinopatik hastalığı olan gebeler dahil edilmedi. Böylece bozulmuş açlık glukozu olan 80 gebe ve normal açlık glukozu olan 80 olmak üzere toplam 160 gebe çalışmamıza dahil edildi.

Gebe polikliniğimize başvuran gebelere ilk başvuru anında muayenesi yapılarak açlık kan şekerleri bakıldı. Varsa önceki gebeliklerindeki hipertansiyon, diyabet, proteinüri hikayeleri alındı. Gebelik öncesi boy, kilo ve BMI değerleri kaydedildi. Hastalar doğuma kadar izlenerek gebelik süresince alınan kiloları tespit edildi. Gestasyon sayısı, canlı doğum, abortus ve küretaj sayıları öğrenildi.

Çalışma grubu olarak belirlediğimiz gebeler ilk başvuru anında (0-24 haftalar) açlık glukozu 100-126 mg/dl olan, yani bozulmuş açlık glukozu olan gebelerdi. Kontrol grubu ise açlık kan şekeri 100 mg/dl altında tespit edilen gebeler olarak belirlendi.

Gebe polikliniğimize başvuran her iki gruba da 24-28 haftalar arasında 50 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) yapıldı. 50 gr OGTT de 1. saat eşik değer olarak 140 mg/dl kabul edildi ve bunun üzerinde çıkanlar 50 gr Bozuk OGTT olarak değerlendirildi ve 100 gr OGTT gönderildi. 100 gr OGTT için NDDG (National Data Diabetes Group- Ulusal Diyabet Veri Grubu)'un önerdiği eşik değerler olan ; açlık 105, 1. saat 190, 2.saat 165 ve 3. saat 145 mg/dl kullanıldı. 100 gr OGTT de tek bir değeri eşik değeri aşanlar 100 gr Bozulmuş OGTT olarak değerlendirildi. Eğer iki eşik değeri aşılırsa bunlarda Gestasyonel Diyabetes Mellitus olarak kabul edildi. GDM olanlar diyet ve/veya insülin tedavisi için Diyabet polikliniğine yönlendirildi.

Yine gebelerin OGTT yapılan haftalarında (24-28 hafta) serum total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerine bakıldı. Poliklinik kontrollerinde arteriyel kan basınçları ve proteinüri için tetkikleri yapıldı. Preeklamsi tespit edilenlere gerekli tedvileri planlandı.

Hastanemizde doğum yapanlarla direk görüşerek doğum sonrası bilgilerini aldık. Başka yerlerde doğum yapanlara ise telefon ile ulaşarak bilgilerini edindik ve gerekli gördüklerimizi kontrole çağırdık.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2004/PASS 2002 (the number cruncher statistical system) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilip sonuçlar student t test kullanılarak karşılaştırıldı. Katagorik değişkenler yüzde olarak ifade edilip karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Multipl regresyon analizi lojistik regresyon modeli kullanıldı Tüm istatistiksel değerlendirmede  $p < 0,05$  anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR:

**Tablo 1: İlk baş vuruda bozulmuş açlık kan şekeri <100 gr /dl kabul edildiğin de olguların değerlendirilmesi**

	Açlık kan şekeri normal n=80	Bozulmuş açlık kan şekeri n=80	p
Yaş	27,10 ± 4,74	31,13 ± 3,80	<0,001
BMI	24,10 ± 3,12	26,20 ± 2,41	<0,001
Gebelikte alınan kilo	10,16 ± 3,44	11,69 ± 1,71	0,001
50 gr OGTT 0.saat	87,99 ± 7,20	102,01 ± 11,99	<0,001
50 gr OGTT 1.saat	116,69 ± 24,88	167,86 ± 35,61	<0,001
100 gr OGTT 0.saat	89,29 ± 6,97	97,78 ± 9,66	0,002
100 gr OGTT 1.saat	143,07 ± 35,33	163,53 ± 31,20	0,029
100 gr OGTT 2.saat	109,86 ± 24,01	132,79 ± 27,40	0,004
100 gr OGTT 3.saat	97,93 ± 23,10	98,90 ± 21,62	0,878
Kolesterol	224,14 ± 36,72	233,86 ± 41,174	0,117
HDL kolesterol	65,10 ± 15,21	66,84 ± 17,11	0,498
Trigliserid	253,53 ± 254,708	244,16 ± 83,02	0,755

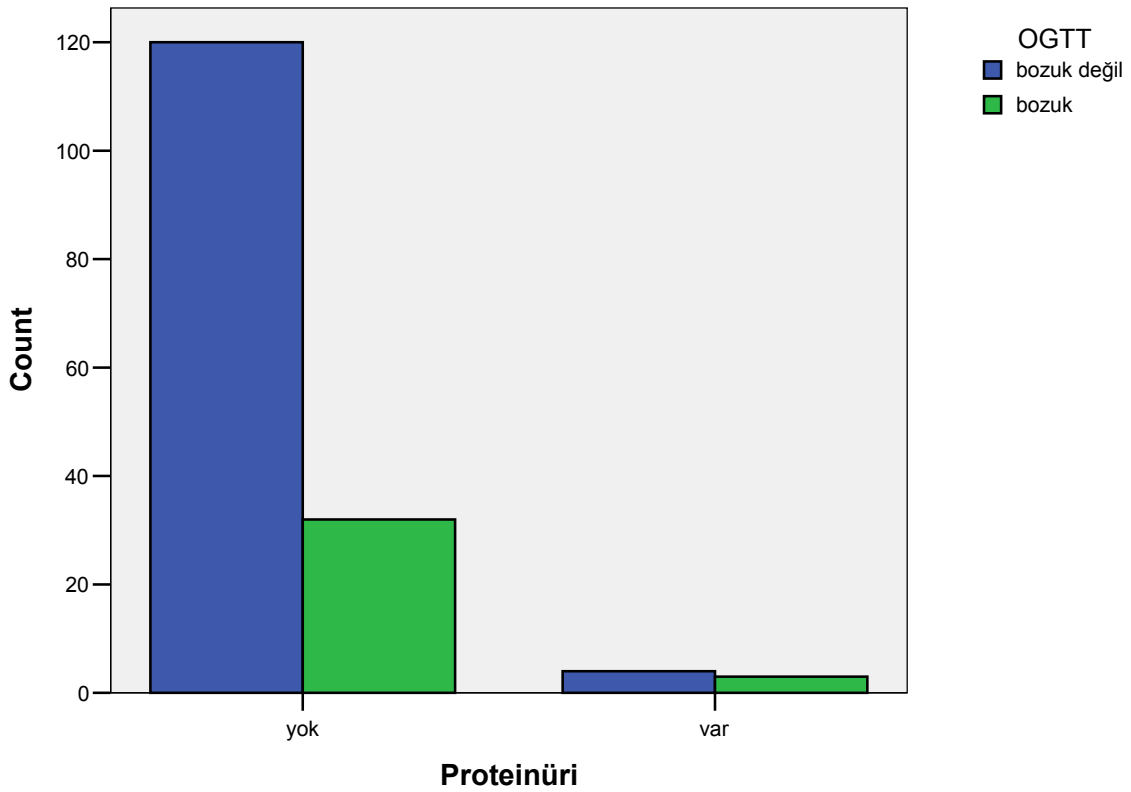
**Tablo 2: İlk baş vuruda bozulmuş açlık kan şekeri <110 gr /dl kabul edildiğin de olguların değerlendirilmesi**

	Açlık kan şekeri normal n=136	Bozulmuş açlık kan şekeri n=24	p
Yaş	28,51±4,56	32,54±4,34	<0,001
BMI	24,92 ± 2,97	26,48 ± 2,70	<0,001
Gebelikte alınan kilo	10,86 ± 2,97	11,29 ± 1,68	0,001
50 gr OGTT 0.saat	92,53 ± 10,56	109,00 ± 10,90	<0,001
50 gr OGTT 1.saat	137,07 ± 37,95	171,79 ± 38,89	<0,001
100 gr OGTT 0.saat	94,20 ± 9,33	103,25 ± 7,76	0,002
100 gr OGTT 1.saat	157,20± 34,44	170,04 ± 24,06	0,029
100 gr OGTT 2.saat	127,84 ± 30,26	133,83 ± 20,09	0,004
100 gr OGTT 3.saat	97,66 ± 21,98	101,96 ± 21,07	0,878
Kolesterol	227,88 ± 38,36	235,33 ± 44,04	0,117
HDL kolesterol	65,99 ± 16,27	65,88 ± 15,81	0,498
Trigliserid	250,64 ± 202,963	238,67 ± 68,87	0,755

**Tablo 3:100 gr OGTT bozuk olanlar ile olanların karşılaştırılması**

	100 gr OGTT Bozuk (-)	100 gr OGTT Bozuk (+)	p
N	124	35	
Yaş	28,35±4,58	32,09±3,92	<0,001
BMI	24,75±2,94	26,64±2,67	0,001
Gebelikte Alınan Kilo	10,74±2,95	11,63±2,18	0,10
İlk Açlık Kan Şekeri	93,56±13,97	108,60±8,06	<0,001
50 gr OGTT 1.Saat	130,07±33,03	185,49±32,48	<0,001
Total Kolesterol	225,56±35,67	241,40±48,81	0,08
Trigiliserid	247,31±207,51	255,74±104,67	0,817
HDL Kolesterol	65,87±16,01	66,26±17,11	0,901

**100 gr bozulmuş OGTT ile proteinüri**

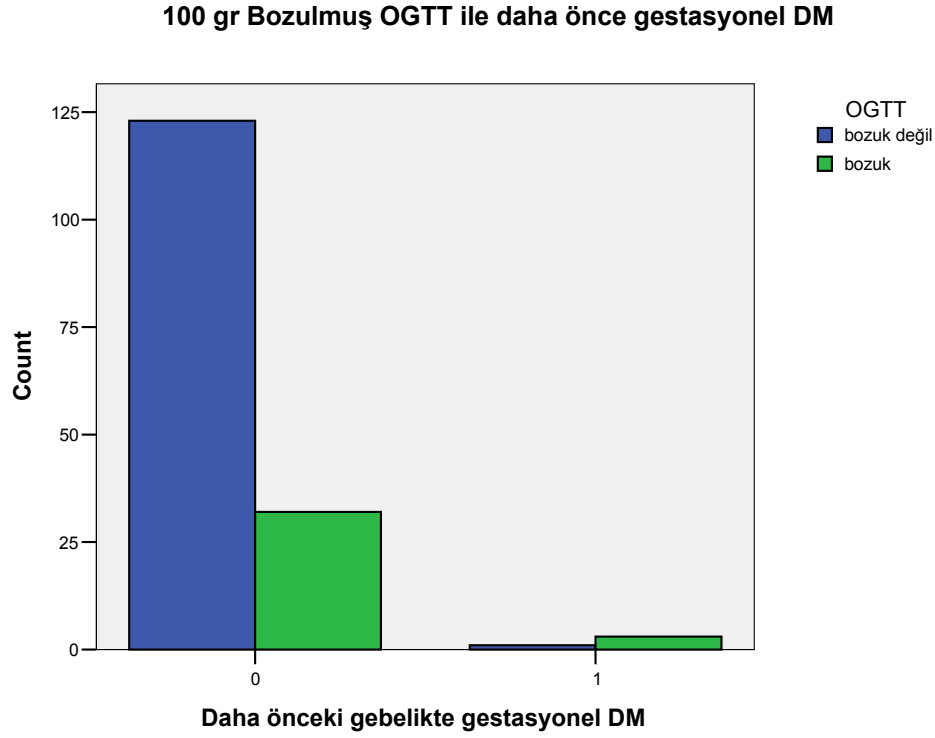


**Grafik 1:100 gr OGTT bozulmuş olanlarda proteinüri sıklığı (p=0,173)**

**Tablo 4:** 100 gr OGTT bozulmuş olanlarda daha önce gestasyonel DM

		OGTT		p
Daha önce gebelikte gestasyonel DM		Bozuk değil	Bozuk	0,01
	Yok	123	32	
	Var	1	3	

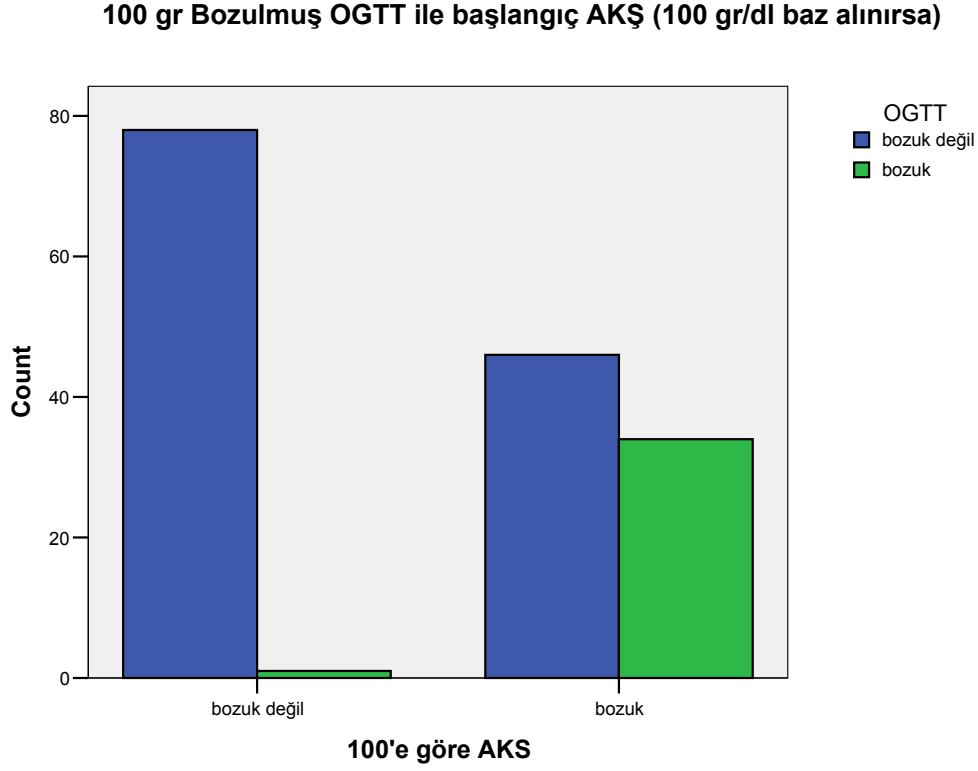
**Grafik 2:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda daha önce gestasyonel DM (p=0,01)



**Tablo 5:** 100 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse DM

		OGTT		p
Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse		Bozuk değil	Bozuk	<0,001
	Yok	78	1	
	Var	46	34	

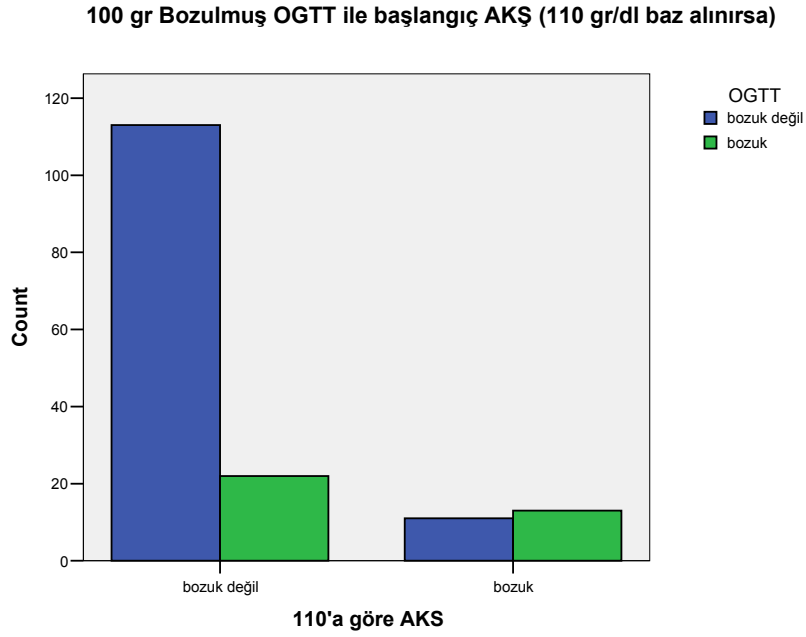
**Grafik 3:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse DM (p<0,001)



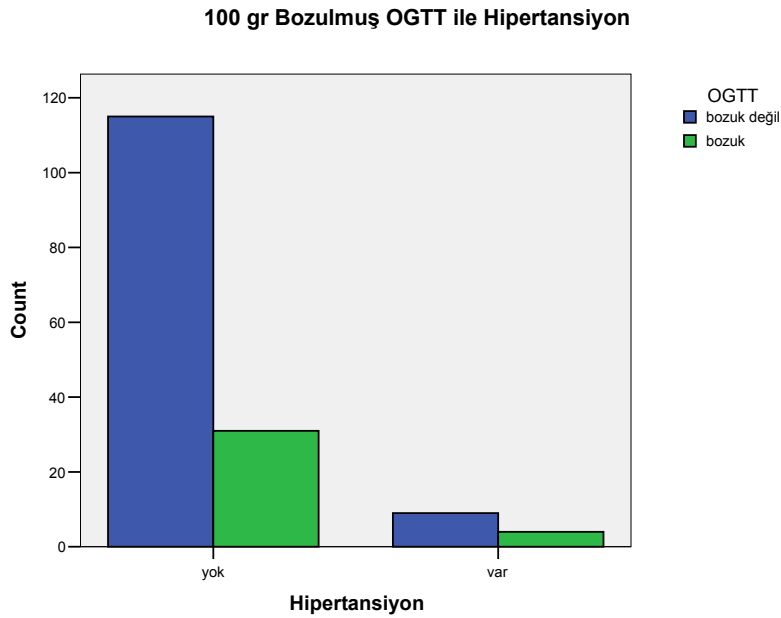
**Tablo 6:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <110 gr/dl normal kabul edilirse DM

		OGTT		p
		Bozuk değil	Bozuk	
Açlık kan şekerine göre <110 gr/dl normal kabul edilirse	Yok	113	22	<0,001
	Var	11	13	

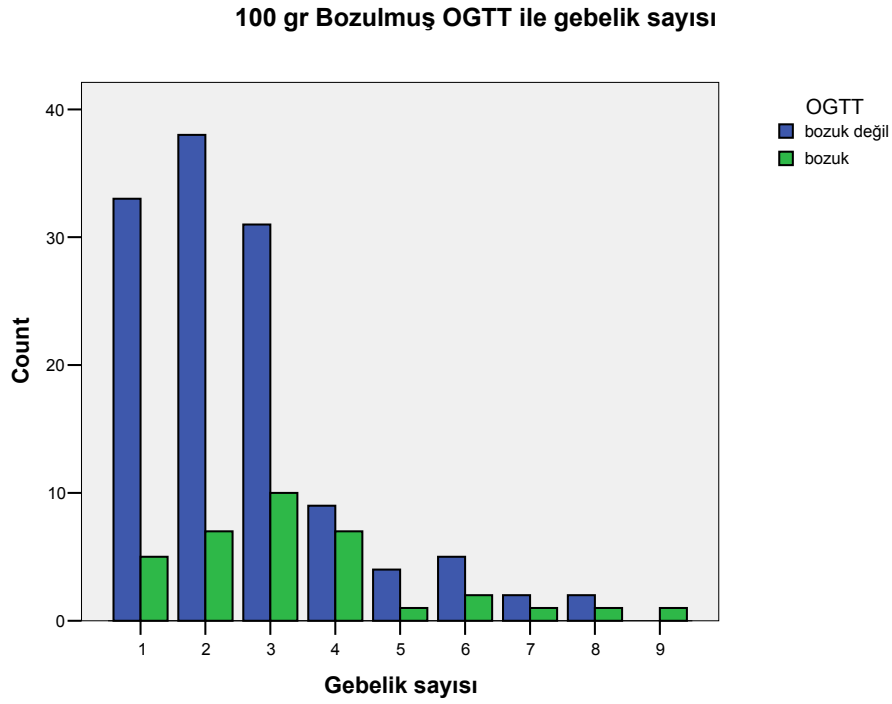
**Grafik 4:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <110 gr/dl normal kabul edilirse DM (p<0,001)



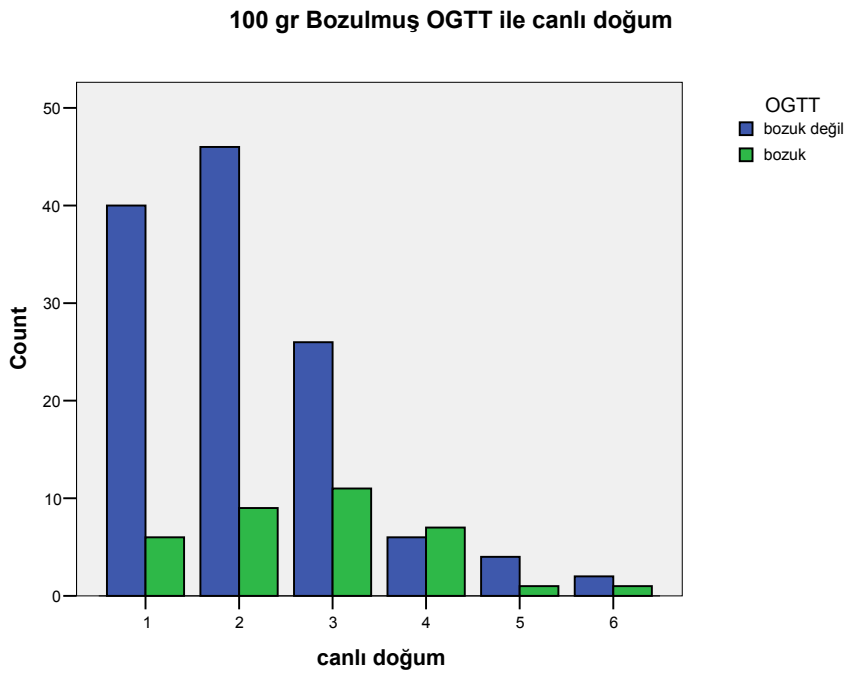
**Grafik 5:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda hipertansiyon (p=0,426)



**Grafik 6:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda gebelik sayısı (p=0,012)



**Grafik 7:**100 gr OGTT bozulmuş olanlarda canlı doğum (p=0,008)



**Tablo 7:**50 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse DM

		50 gr OGTT 1. saat		p
		<140 mg/dl	≥140 mg/dl	
Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse	Yok	65	15	<0,001
	Var	8	72	

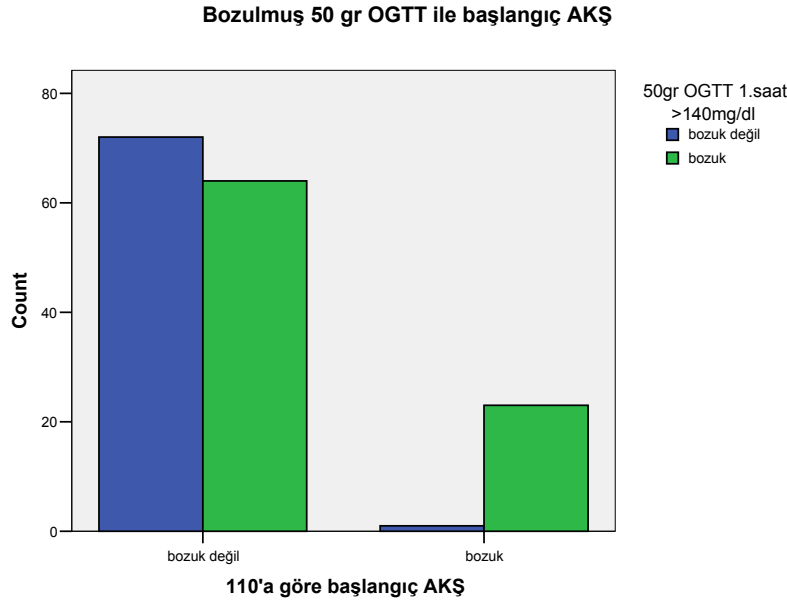
**Grafik 8:**50 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <100 gr/dl normal kabul edilirse DM (p<0,001)



**Tablo 8:**50 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekerine göre <110 gr/dl normal kabul edilirse DM

		50 gr OGTT 1. saat		p
		<140 mg/dl	≥140 mg/dl	
Açlık kan şekerine göre <110 gr/dl normal kabul edilirse	Yok	72	64	<0,001
	Var	1	23	

**Grafik 9:** 50 gr OGTT bozulmuş olanlarda Açlık kan şekeri <110 gr/dl normal kabul edilirse DM (p<0,001)



**Tablo 9:** Gestasyonel DM Lojistik Regresyon modeline giren değişkenler (Bozulmuş açlık kan şekeri 100 gr/dl alınırsa)

Değişkenler	β	p	OR	OR'nin %95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
Daha önce gebelikte gestasyonel DM	1,126	,352	3,082	,287	33,043
Yaş	,109	,086	1,115	,985	1,263
BMI	,097	,355	1,102	,897	1,355
Gebelikte alınan kilo	,055	,662	1,057	,825	1,354
Bozulmuş açlık kan şekeri 100 gr/dl alınırsa	3,536	,001	34,319	4,428	265,974
Sabit	-8,163	,033	<0,001		

Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin modellenmesi amacıyla Gestasyonel DM için ileriye yönelik Lojistik Regresyon uygulandı. Başlangıç bozulmuş açlık kan şekeri (100 gr/dl sınır alınırsa) (p=0,001) Gestasyonel DM üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bulundu. (Model uyumu Hosmer-Lemeshov testi ile incelendi ( $X^2=4.466$ , sd=8 ve p=0.813) ve Lojistik Regresyon modelinin Gestasyonel DM olan ve olmayan vakalar da yeterli model olduğu bulundu).

**Tablo 10:** Gestasyonel DM Lojistik Regresyon modeline giren değişkenler(Bozulmuş açlık kan şekeri 110 gr/dl alınırsa)

Değişkenler	$\beta$	p	OR	OR'nin %95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
Daha önce gebelikte gestasyonel DM	1,295	,283	3,652	,344	38,775
Yaş	,111	,043	1,118	1,003	1,245
BMI	,168	,066	1,183	,989	1,415
Gebelikte alınan kilo	,120	,139	1,128	,962	1,322
Bozulmuş açlık kan şekeri 110 gr/dl alınırsa	1,270	,014	3,560	1,292	9,810
Sabit	-9,322	0,001	<0,001		

Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin modellenmesi amacıyla Gestasyonel DM için ileriye yönelik Lojistik Regresyon uygulandı. Başlangıç bozulmuş açlık kan şekeri (110 gr/dl sınır alınırsa)(p=0,014),yaş (p=0,043) Gestasyonel DM üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bulundu.(Model uyumu Hosmer-Lemeshov testi ile incelendi ( $X^2=11.511$ ,  $sd=8$  ve  $p=0.174$ ) ve Lojistik Regresyon modelinin Gestasyonel DM olan ve olmayan vakalar da yeterli model olduğu bulundu).

## TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmasına karşın, tanısı, taraması, takibinde ve tedavisindeki tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte anne ve fütüste morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sırada yer alırken GDM' li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak 50 gr , bir saatlik glukoz testi kullanılmakta ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Tanısal test olarakta 100 gr OGTT kullanılmaktadır.

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) terimlerinin aslında normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir (prediyabet). IFG ve IGT , diabetes mellitus için majör risk faktörleridir. 10 yıl içinde diyabete ilerleme %20-50 arasındadır. Kardiyovasküler risk faktörü oranları normal glukoz toleransı olanlar ile diyabetliler arasında bir yeredir. Makrovasküler komplikasyon riskleri artmıştır (koroner arter hastalığı , gangren, stroke ). Gebelikte görülen glukoz tolerans bozukluğunun perinatal morbidite ile sıkı bir ilişkisi vardır. Artmış sezaryen ve müdahaleli doğum, makrozomi ve toksemi açısından riskler artmaktadır. Ayrıca gebelik sonrasında ve ileriki gebeliklerinde diyabet gelişme oranları artmıştır.

Bizim çalışmamızdaki amacımızda bu komplikasyonları en aza indirebilmek için erken dönemde farkedebilmek ve tedbirini almaktı. Aynı zamanda gebelerde IFG ve IGT arasındaki benzer ilişkileri ortaya çıkardık. Yani gebe olmayanlarda IFG=IGT'mi sorusunun yanıtı aranırken biz gebelerde ikisinin de aslında aynı şeyler olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda Bozulmuş Açlık Glukozu olan 80 gebeyi ve kontrol grubu olarak açlık kan şekerleri normal olan (100 mg/dl altında) 80 gebeyi karşılaştırdık. IFG olan gebelerin kontrol grubuna göre yaşları fazla idi, BMI'leri artmıştı, gebelikte alınan kiloları artmıştı, 50 gr ve 100 gr OGTT değerleri daha yüksekti, kolesterol seviyeleri daha yüksekti. Literatürde gebelerde Bozulmuş Açlık Glukozu ile ilgili yayınlar olmadığından bu sonuçları karşılaştıramadık. Ama normal populasyonda

yapılan yayınlarla değerlendirdiğimizde sonuçlar bizim bulgularımızı destekliyordu (57,58,65).

Yine gebeler de 100 gr OGTT bozuk olanlarda yaş daha fazlaydı yaş arttıkça OGTT bozukluğu artmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda bulgumuzu desteklemektedir. Dudhbhai M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 100 gr OGTT bozuk olan ve GDM olan hastaların normal OGTT'li gruba göre yaşlarının daha fazla olduğunu gösterdiler. (67).

Gebeler de 100 gr OGTT bozuk olanlarda ilk başvurudaki BMI daha fazla idi. Yine Dudhbhai M. ve arkadaşlarını aynı çalışmada, 100 gr OGTT bozuk olan gebelerde BMI daha fazla olduğunu buldular (67). Benzer şekilde Di Cianni G.'nin İtalya'da yaptığı çalışmada, 100 gr OGTT bozuk olan ve GDM olan gebelerin BMI'ni daha fazla tespit ettiler (64). Bunları destekleyen benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Gebelerde 100 gr OGTT bozuk olanlarda ilk başvurudaki açlık kan şekeri daha yüksek bulduk ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Gebeler de bazı çalışmalar da OGTT bozuk olan hastaların retrospektif olarak bakıldığında başlangıç AKŞ lerinin yüksek olduğu saptanmıştır (47).

Biz çalışmamızda başlangıç AKŞ değerine göre 100 mg/dl ve üstünü bozulmuş açlık kan şekeri olarak kabul edersek ; zamanında yapılan 100 gr OGTT de gebelik ilk başvuruda yapılmış açlık kan şekeri 100 mg/dl altında olanlarda %1,3 de bozuk ve 100 mg/dl ve üstün de olanların %42,5 bozuk olarak bulduk. Genel olarak gebelerde Bozulmuş OGTT görülme oranı %10-15 arasında değişmektedir. Ama bu oran OGTT'de hangi kriterlerin kullanıldığına göre farklı çıkmaktadır. Ulusal Diyabet Veri Grubu, Carpenter-Coustan Modifikasyonu ve O'Sullivan-Mahan kriterlerine göre Bozulmuş Glukoz Tolerans ve Gestasyonel Diyabet oranları çok değişkenlik göstermektedir. Di Cianni 50 gr OGTT bozuk olan 4053 gebeye 100 gr OGTT uygulandığında %18.7 oranında bozulmuş 100 gr OGTT ve %17.9 Gestasyonel Diyabet tespit etti (64).

Yine çalışmamız da başlangıç AKŞ değerine göre 110 mg/dl ve üstünü bozulmuş açlık kan şekeri olarak kabul edersek ; zamanında yapılan 100 gr OGTT de gebelik ilk başvuruda yapılmış açlık kan şekeri 110 mg/dl altında olanlarda %16,3 de bozuk ve 110 mg/dl ve üstünde olanların %54,2 bozuk olarak bulduk. Her iki kabul edilen değer için yapılan kikare testi istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızdaki başlangıç AKŞ değerine göre 100 mg/dl ve üstünü bozulmuş açlık kan şekeri olarak kabul edersek ; zamanında yapılan 50 gr OGTT de gebelik ilk

başvuruda yapılmış açlık kan şekeri 100 mg/dl altında olanlarda %18,8 de bozuk ve 100 mg/dl ve üstünde olanların %90 bozuk olarak bulduk. Lindsay ve arkadaşları da yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde 50 gr bozuk OGTT oranını % 10-15 olarak tespit etmişlerdir (68).

Biz çalışmamız da başlangıç AKŞ değerine göre 110 mg/dl ve üstünü bozulmuş açlık kan şekeri olarak kabul edersek ; zamanında yapılan 50 gr OGTT de gebelik ilk başvuruda yapılmış açlık kan şekeri 110 mg/dl altında olanlarda %47,1 de bozuk ve 110 gr/dl ve üstünde olanların %95,8 bozuk olarak bulduk. Her iki kabul edilen değer için yapılan kıkare testi istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yukardaki sonuçları karşılaştıran literatür çalışmaları sadece açlık kan şekeri 100'ün altında olan değerlerle yapıldığı için, açlık kan şekeri 100-126 olan yani bozulmuş açlık glukozu gebelerde yapılmış literatür çalışmalarına rastlamadığımızdan karşılaştırma yapamadık.

Daha önce gebelikte gestasyonel diyabet tanısı konan hastaların %75'inde ve gestasyonel diyabet tanısı almayanların %20,6'ın da OGTT bozuk tespit edildi. Luis Felipe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve benzeri çalışmalarda da gestasyonel diyabet sonrası hastalarda bozulmuş OGTT ve bozulmuş açlık glukozu oranlarını yüksek buldu (65). Yine biliyoruz ki GDM gebelerin bir sonraki gebeliklerinde yarısı yine diyabet olacaktır (51). İleriye yönelik yapılan bir çalışmada GDM olan 90 gebenin 47'sinde (% 52) yine GDM gelişmiştir (37).

Gebelik sayısı arttıkça 100 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı arttığını bulduk. Daha önceki konularda değinildiği gibi ve literatür bilgilerimizden gebelik sayısının gestasyonel diyabet risk faktörleri arasında olmadığını biliyoruz (38).(Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu). Ancak bizim çalışmamızda genel bilgilerden farklı olarak anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak Bozulmuş Açlık Glukozu olan gebelere 50 gr glukoz tolerans testi yapıldığında bunların çoğunluğu bozuk çıkacaktır (%90). Bir sonraki aşama olan 100 gr glukoz tolerans testi yapıldığında da yine yüksek oranda bozukluk görülecektir (% 42.5). Yani gebeler için Bozulmuş Açlık Glukozu ile Bozulmuş Glukoz Toleransının aynı şeyler olduğunu söyleyebiliriz. Dünyada Diyabet taramasında IFG mi yoksa IGT mi kullanılın tartışması devam ederken ( ADA taramada IFG kullanmayı önerirken WHO ise IGT'yi önermektedir.) gebelerde yaptığımız çalışmada açlık kan şekeri bozulanların glukoz tolerans testlerinin de bozulacağını gösterdik.

Çalışmada Bozulmuş Açlık Glukozu değerlendirilmesinin 50 gr OGTT tarama testine eşdeğer olduğu, bu testin pozitif olduğu olguların direk olarak 100 gr OGTT testine alınabileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak ; gebelerde gestasyonel diyabet tanısı için gebeliğin başlangıcındaki bozulmuş açlık glikozu tanısı (zellikle 100 gr/dl Açlık kan şekeri baz alınırsa) 100 gr OGTT için bir prediktördür ve bu hastalarda 50 gr OGTT yapılmadan direkt olarak 100 gr OGTT ye gnderilebileceğimizi çalışmamıza göre öngörüyoruz.

## ÖZET

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) olan gebelerin Gestasyonel Diyabet taramasında yerini araştırmak ve bunların glukoz tolerans testleri ile değerlendirmesini yapmak amacı ile Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğimize başvuran gebelerde çalışmamızı yaptık. Bozulmuş Açlık Glukozu (AKŞ:100-126mg/dl) olan 80 gebe ve normal açlık şekeri olan (AKŞ 100 mg/dl altında) 80 gebe çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm gebelere 50 gr OGTT (oral glukoz tolerans test) gebeliklerinin 24-28 haftalarında uygulandı. İstatistiksel alışmamızda Ki-kare ve Student-T testleri kullanıldı. Multivariant analiz olarak lojistik regresyon kullandık.  $P<0,05$  istatistik anlamlı olarak kabul edildi. 50 gr OGTT de 1. saat 140 mg/dl üzeri kan şekeri olanlara bir hafta sonra 100 gr OGTT yapıldı. Gestasyonel Diyabet tespit edilenler Diyetisyen ve Endokrin polikliniklerine yönlendirildi.

Bozulmuş Açlık Glukozu olan gebelerin kontrol grubuna göre yaşları fazla idi, BMI'leri artmıştı, gebelikte alınan kiloları artmıştı, 50 gr ve 100 gr OGTT değerleri daha yüksekti, kolesterol seviyeleri daha yüksekti. Bozulmuş Açlık Glukozu olan gebelere uyguladığımız 50 gr tarama ve 100 gr oral glukoz tolerans testleri de yüksek oranda bozuk ıktı. Bunların sonucunda gebelerde gestasyonel diyabet tanısı için gebeliğin başlangıcındaki bozulmuş açlık glikozu tanısı (özellikle 100 gr/dl Açlık kan şekeri baz alınır) 100 gr OGTT için bir prediktördür ve bu hastalarda 50 gr OGTT yapılmadan direkt olarak 100 gr OGTT ye gönderilebileceğimizi gördük.

## KISALTMALAR

- GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus  
DM: Diyabetes Mellitus  
PGDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus  
IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu  
IGT: Bozulmuş Glukoz Toleansı  
ADA: American Diabetes Association (Amerika Diyabet Cemiyeti)  
WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)  
NDDG: National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)  
ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji)  
DCTT: Diabetes Control and Complications Trial Research Group (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu)  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
HbA1c: Glukolize hemoglobin  
LGA: Large for Gestational Age (Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı)  
SGA: Small for Gestational Age (Gebelik haftasına göre az doğum ağırlığı)  
RDS: Respiratory distress syndrom (Solunum sıkıntısı sendromu)  
HPL: Human plasental laktojen  
LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)  
VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)  
HCS: Human koryonik somatomotropini  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı  
PGI2: Prostatiklin  
IUGR: Intrauterine growth restriction (rahim içi gelişme geriliği)  
AKŞ: Açlık kan şekeri  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
DAB: Diyabetik anne bebeği

## KAYNAKLAR

1. Her Yönüyle Diabetes Mellitus.Yenigün M. 2001
2. 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.
3. Sheffied JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemi and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv 1999;6:6A
4. Engeigau MM: Comparison of fasting and 2-hour *giucose* and HbA levels for diagnosing diabetes; diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 1997;20:785-791,
5. Geilis SS, Hsia DY: The infant of diabetic mother. Am J Dis Child 1999;97:11
6. The Diabetes Control an Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-1353.
7. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for vvomen vvith type 2 djabetes. Diabet Med2003;20:506-
8. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin rezistance in non-obese pregnant women. Am J obstet Gynecol 1991; 165:1667.
9. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A,Bonet B. infermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. Diabetes 1991;2:83-8
10. Hollingsvvorth 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;964-99
11. Catalano, P.M., Huston, L., Amini, S.B., and Kalhan, S.C. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese vvomen with normal glucose tolerance and gestational diabetes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180:903-916.
12. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
13. Brody A, Veland K, Kase N: Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange, 1989; 247-272,.
14. Köhl C: İnsulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM,

Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.

15. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy, Fuchs F, Klopper A. (Eds):*Endocrinology In pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161-175.

16. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.

17. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes* 40 suppl 1991.

18. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipaseactivities in ratmothers and offspring during the perinatal period: Effect of postmaturity.*Metabolism* 1983;32:333-341.

19. Jovanović L, Peterson CM: optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care*5:24,1982.

20. Sepe SJ., Connell FA, Geiss LS, et al: Gestational diabetes: Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985.34:13,.

21. Cousins L: Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:481-498.

22. 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.

23. Kucero J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women,*J Reprod Med*, 1971;7:73,

24. Rauland TW, Hubbell JP, Nadas AS: Congenital heart disease in infants of diabetic mothers , *J Pediatr*, 1973;8:815,

25. Sadler TW, Hunter ES: Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*,

26. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clinics in perinatology* 1998; 25: 873-85

27. Moda M, Haikin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.

28. Yariv Yogevev, 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

29. Ostlund I. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003;26:2107-2111

30. 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.
31. 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
32. Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenaingsen NW: Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. Acta Obstet.Gynecol Scand 63(5):467, 1994.
33. 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.
34. John B O'Sullivan: Diabetes Mellitus After GDM. Diabetes 40:131,1991.
35. Buschard, I Buch, M Molsted-Pederson, P Hougaard, C Koni: Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. British Med J 294:275,1987
36. James E Everhart, David J Pettitt, Peter H Bennet, William C; Knowler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 41:235,1992.
37. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M: Recurrence of gestational diabetes mellitus, Obstet Gynecol 30:755,1992.
38. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998;21 :B161-7.
39. F.W.F. Hana. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet. Med,2002
40. 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
41. ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. Int J Gynecol Obstet 1995,48:331-339.
42. Carr S. Screening for gestational diabetes mellitus: a perspective in 1998, diabetes Care 1998;21:B14-8
43. Wen SM. Impact of prenatal glucose screening on the diagnosis of gestational diabetes and on pregnancy outcomes. Am j Epidemiol 152:1009-14
44. 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
45. Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. South Med J 1990;83:156-8.

46. Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy : is random blood glucose enough? *DiabetMed*1987;4:160-3.
47. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ*1999;319:812-5.
48. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*,1998;21:B5-8
49. Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: S43-S53.
50. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;23:1039 -57.
51. Olivia A Henry, Norman A: Beischer Long term implication of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clin Obstet and Gyn* 5:2,1991
52. Abdella N, Salman A, Moro M, Classical microangiopathic diabetic complication in the absence of overt diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;8:283-6
53. Pan X-R , Li G-W, J-X et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44
54. De Vegt F, Dekker JM, Stehouer CDA et al. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and Diabetes Association glucose tolerance categories. *Diabetes Care* 2000;23:40-44.
55. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour glucose criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404
56. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn et al. Risk of the cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance : the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Circulation* 2007 Jul 10;116(2):151-7.
57. Hung WW, Chang CJ, Lee YJ et al. Metabolic risk factors in southern Taiwanese with impaired fasting glucose of 100 to 109 mg/dL. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):528-32.
58. Lin JD, Wan HL, Li JC, Wu CZ, Kuo SW, Hsieh CH, Lian WC, Lee CH, Kao MT, Pei D. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose share

similar underlying pathophysiologies. Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Buddhist Tzu Chi General Hospital and College of Medicine, Tzu Chi University, Taipei, Taiwan, ROC. Tohoku J Exp Med. 2007 Aug;212(4):349-57

59. Advancing Excellence In Healty Care ,number 128 ,september 2005

60. Tallerigo L, Giampietro O, Penno G et al. Telation of glucose tolerance test to complications of pregnancy in nondiabetic women. N Engl J Med 1989;315:989.

61. Ertunc D, Tok E, Dilek U, Pata O, Dilek S. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Turkey The effect of carbohydrate intolerance on neonatal birth weight in pregnant women without gestational diabetes mellitus. Ann Saudi Med. 2004 Jul-Aug

62. Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance.J Obstet Gynaecol Res. 2006 Feb.

63. Yang HX, Zhang MH, Sun WJ, Dong Y. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. [Associated factors of pre-eclampsia complicated in pregnant women with abnormal glucose metabolism] 2005 september.

64. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? Diabetes Care. 2007 Jul;30(7):1783-8.

65. Luis Felipe Pallardo, Lucrecia Herranz, Pilar Martin-Vaquero,Spain . Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Women With Prior Gestational Diabetes Are Associated With a Different Cardiovascular Profile , Diabetes Care 26:2318-2322, 2003 2003 by the American Diabetes Association, Inc

66. A.G. Schranz, M.D.,Ph.D. Diabetes Clinic, St. Luke's Hospital G'Mangia, Malta Received: March 22, 1999 IMPAIRED FASTING GLYCEMIA IN PREGNANCY

67. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A, Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diabetic patien Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):e42-5. Epub 2006 Apr 21

68. Lindsay MK, W. G, Klein LThe relationship of ane abnormal glucose tolerance test value in Pregnancy complications. Obst Gyn 1989;73:103-6