TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GEBELİK VE DİABETİ BULUNAN OLGULARDA FETOMATERNAL SONUÇLAR

Dr. Ruhiyya (USMANOVA) UÇUCU

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ

ANKARA- 2013

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Cem Atabekoğlu olmak üzere, tüm saygı değer hocalarıma ve sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma uzmanlık sürem boyunca bana göstermiş oldukları yakın ilgiden ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmalarım sırasında bilgilerini içtenlikle paylaşan, değerli yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Feride Söylemez'e ve tez çalışmalarımın her aşamasında bana her türlü desteği sunan Ankara Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Uzm. Zeynep Bilği'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve en büyük destekçim olan eşime, desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Dr. Ruhiyya (USMANOVA) UÇUCU

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER (DİABETES MELLİTUS) 2
2.1. TARİHÇE 2
2.2. DİABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI 2
2.3. SINIFLANDIRMA 2
2.3.1. Tip I DM 4
2.3.2. Tip II DM 5
2.3.3. Diğer Spesifik Tipler 5
2.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) 5
2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ 6
2.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARA VE TANI TESTLERİ 7
2.5.1. Tarama 7
2.5.2. Tanı Testleri 9
2.6. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI 11
2.6.1. Metabolik Komplikasyonlar 11
2.6.2. Gestasyonel Komplikasyonlar 14
2.6.3. Fetal Komplikasyonlar 16
2.7. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS'TA MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR 19
2.8. DOĞUM ZAMANLAMASI VE YÖNETİMİ 20
2.9. GESTASYONEL DİYABETTE UZUN DÖNEMDE PROGNOZ 21

2.10.İSTATİSTİK ANALİZİ 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 31
6. S0NUÇ 38
ÖZET 40
SUMMARY 43
KAYNAKLAR 46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

IUGR : İntrauterin Gelişme Geriliği

DM : Diabetes Mellitus

İDF : Uluslararası Diyabet Cemiyeti

BGT : Bozulmuş Glukoz Tolerans

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

IGF : İnsulin Benzer Büyüme Faktörü

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

NDDG : Ulusal Diyabet Veri Grubu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

HPL : Human Plasental Laktojen

ACOG : American College Of Obstetricians and Gynecologists

CST : Kontraksiyon Stres Test

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

TKŞ : Tokluk Kan Şekeri

SHBG : Sex Hormone –Binding Globulin

PPROM : Prematür Preterm Membran Rüptür

PIH : Gebelikte İndüklenen Hipertansiyon

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1. Gebelikte diyabetin sınıflaması 3

Tablo 2. Glukoz Bozuklukları ve Tanı Kriterleri 6

Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Değerlendirmesi 8

Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Diagnostik Kriterler 10

Tablo 5. 75 gr OGTT değerleri 11

Tablo 6. İlk trimester HbA1c değerleri vekonjenital anomali ilişkisi 17

Tablo 7. Hastaların Dağılımı 23

Tablo 8. Anne özelliklerine göre değerlendirilme 25

Tablo 9. Doğum şekline göre grupların değerlendirmesi 26

Tablo 10. Maternal komplikasyonlara göre değerlendirme 27

Tablo 11. Doğumun haftalara göre dağılımı 28

Tablo 12. Erken doğum yönetimine göre dağılım 29

Tablo 13. Yenidoğan komplikasyonlarına göre değerlendirme 30

Tablo 14. Tedavi şekline göre dağılım 30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1. PPROM'a göre grupların dağılımı.....27

Şekil 2. Erken doğuma göre dağılım.....28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), "gebelik sırasında ortaya çıkan veya saptanan, değişen şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbohidrat metabolizma bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır. Gebelik, insulin rezistansı ve hiperinsulinemi ile karakterizedir. Bu durum gebe kadınların diyabet geliştirmesine predispozon olabilir. Bu direnç bazı diabetojenik plasental sekresyon hormonların etkisinden oluşmaktadır (grout hormon, CRH, PLH, progesteron vb.). Ayrıca azalmış egzersiz, artmış kalori alımı ve artmış adipoz doku miktarı da sebepler arasındadır. Bu gibi endokrinolojik ve metabolik değişikliklerle fetusun beslenmesi sürekli ve kesintisiz bir şekilde sağlanır. Gestasyonel diabet, pankreatik fonksiyonları yetersiz olup diabetojenik hormon değişimini tolere edebilecek yeterli insulin salınımı olmayan kadınlarda görülür. Gestasyonel diabetin varlığı durumunda preeklampsi, makrozomi, sezaryen vb. komplikasyonlarda morbidite oranları artış gösterir (1).

Diyabeti olan gebeler, normal gebe grubuna göre bazı maternal ve fetal riskleri içermektedir. 1920'lerde insülin tedavisinin başlanması ile diyabetle komplike olmuş gebelerde maternal ve perinatal mortalite oranlarının da düştüğü görülmüştür (2).

Biz bu çalışmada; hastanemizde takip edilen pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet ve bozulmuş glukoz toleranslı olguların feto –maternal sonuçlarını karşılaştırarak glikoz intoleransıyla ilgili riskleri saptayıp ve bunları literatürdeki mevcut bilgilerle kıyaslayarak takip ve tedavi protokllerimizin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER (DİABETES MELLİTUS)

2.1. TARİHÇE

DM metabolik bir hastalıktır; kronik hiperglisemi, insulin sekresyonu azlığı veya insülinin etkisinde azlıktan kaynaklanmaktadır (2). Milattan önce (M.Ö) 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste diabet ile ilgili bilgiler bulunmuştur. Bu papirüste, poliuri ile seyreden bir durum yazılmaktadır. *Diyabetes* ve *Mellitus* kelimeleri, Yunanca 'akıp gitmek' anlamına gelen dia + betes ve 'bal, tatlı' anlamına gelen kelimelerden üretilmiştir (3).

2.2. DİABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANSI

Türkiye'de 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu tarafından diyabet taraması yapılmış ve erişkin nüfusta diyabet prevelansının %7,2 ve Bozulmuş Glukoz Tolerans (BGT) prevelansının %6,7 olduğu bildirilmiştir. Hem diyabet hem de BGT, kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmış olup, şehirlerde yaşayanlarda kırsal kesimlerde yaşayanlara göre daha fazla bulunmuştur (4).

2.3. SINIFLANDIRMA

DM; farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vaskuler komplikasyonların varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diyabetikleri sınıflamış ve bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. White sınıflaması, hamilelik süresince obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındakileri tespit etmekte yüksek prediktif değeri olduğundan yaygın kabul görmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte diyabetin sınıflaması (P. White sınıflandırması)

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

Son olarak Amerikan Diyabet Birliği tarafından 2010 yılında şu şekilde sınıflandırılmıştır (5):

1- Tip I DM (Beta hücre harabiyeti ve insulin yetmezliğine neden olur.)

   a. İmmunolojik tip

   b. İdiyopatik tip

2- Tip II DM (İnsulin direnci veya insulin salgı bozukluğu mevcuttur.)
3- Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gebelikte glikoz intoleransının başlangıcı veya tanınmasıdır)
4- Pre-diyabet (Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı;) Açlık glukoz seviyesi veya glikoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde ancak diyabet için tanısal değil.
5- Diğer spesifik 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

f. İmmün aracılı diyabetin şekilleri

g. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

2.3.1. Tip I DM

Tip I diabet, genellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel, viral veya immünolojik mekanizmaların etkisi sonucunda pankreatik hücrelerin harabiyeti nedeniyle insülin eksikliğinin bir sonucudur. Harabiyet hızı değişkendir ve bundan dolayı bazı hastalarda çok hızlı bir seyir izlenirken diğerlerinde klinik yavaştır (6). Yavaş seyreden şekil genelde erişkinlerde ortaya çıkar ve *"Latent Autoimmune Diabetes in Adults" (LADA)* olarak adlandırılır. Tip I diabetli bireyler, seyir ne olursa olsun insülin bağımlı hale gelirler ve ketoasidoz riskindedirler (7). Özellikle hastalığın erken dönemlerinde Tip I diabetli hastalarda %85-90'ında adacık hücreler, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve insüline karşı gelişmiş oto-antikorlar saptanmıştır (8). İnsülin bağımlı hale gelen hastaların bir kısmında ise adacık hücrelerine karşı gelişmiş olan oto-antikorlar hiç bir dönemde saptanamaz ve bu etiyolojisi bilinmeyen hasta grubu, "idiopatik Tip I diabetes mellitus" olarak sınıflandırılır (9).

2.3.2. Tip II DM

Daha önceden insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus erişkin tip diabet olarak isimlendirilen bu tip diabet, rölatif insülin yetersizliği olan hastalar için kullanılır. En sık rastlanan diabet tipidir ve tüm diabetik olguların %85'ini oluşturur. Bu tip diabetli insanlarda sıklıkla insülin etkisine rezistans vardır (10). Hastaların büyük kısmı obezdir ve obezite tek başına insülin rezistansına neden olur veya insülin rezistansını şidetlendirilir (11). Ketoasidoz bu tip diabette nadir gelişen bir tablodur ve genellikle enfeksiyon gibi bir başka hastalığa bağlı olarak gelişen stres durumuyla ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu tip diabete sahip hastalarda insülin seviyeleri normal veya yüksektir; bu nedenle insülin sekresyonu ya defektiftir ya da insülin rezistansını kompanse edecek kadar yeterli değildir. Buna bağlı olarak ta hastalarda glukoz yüklenmesine akut insülin yanıtı karakteristik olarak bozulmuştur. Tip II diabet gelişme riski yaş, obezite ve azalmış fiziksel aktivite ile artar (12).

2.3.3. Diğer Spesifik Tipler

Bu grup; dıabetes mellitusun daha nadir görülen nedenlerini içerir ancak bu grupta diabeti oluşturan neden veya hastalık nispeten daha spesifik olarak identifiye edilebilmiştir.

2.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel Diabetes Mellitus, bozulmuş glukoz toleransının ilk kez gebelikte tanı almasıdır (13). (ACOG 2010) Gebelik sırasında tanı konulan diabeti, Gestasyonel Diabet ya da Aşikar Diabet olarak ayırmak gerekir (14) (ADA 2013).

Gestasyonel Diyabet olarak tanımlanmış ve dolaşımda odacık hücre antikoru olan kadınların %10'unda Tip I diyabetin latent formu bulunabilir. (15,16) Bu hastaların TİP 1 diyabet geliştirme riski bilinmemekle birlikte bazı spesifik HLA allelleri (DR3, DR4) sonrasında Tip I diyabet gelişimine predispozon olabilir (17).

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonlarından biri olan diyabetes mellitus, tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde görülür ve bu oran farklı populasyonlarda %1 ile %14 arasında değişkenlik göstermektedir.

2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ

DM, kronik hiperglisemi ile seyreder. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda, zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar. Hastalık tam olarak yerleştiği zaman, açlık hiperglisemisi karakteristik bulgudur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glikoz intoleransının saptanması ile ortaya konabilir. Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde Amerikan Diyabet Birliği'nin 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır (20).

Tablo 2. Glukoz Bozuklukları ve Tanı Kriterleri

	Normal glukoz toleransı	**Bozulmuş açlık glisemisi**	**Bozulmuş glukoz toleransı**	**DM tanı kriterleri**
Rastgele KŞ				>200 mg/dl
AKŞ'e göre	<100mg/dl	>100mg/dl ve <126 mg/dl	<100 mg/dl	>126mg/dl
75 gr OGTT'e göre 2.saat	<140 mg/dl		>140mg/dl ve <200 mg/dl	>200 mg/dl

DM için yukarıdaki (Tablo 2) kriterlerden herhangi biri pozitif olarak saptandığında, takip eden ayrı bir gün, testlerden herhangi biri tekrar yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Epidemiyolojik çalışmalarda, diabetes mellitus insidansı ve prevelansı, açlık plazma glikozunun 126 mg/dl üstünde olmasına dayandırılır. Bu öneri, çalışmaların standardize edilmesi için yapılmıştır. Ayrıca OGTT yapılması daha güç ve pahalı olduğu ve aynı zamanda oldukça vakit aldığı için, gebelik dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır (21).

Yakın zamanlarda, diabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan ancak normal gruba da dahil edilemeyen bir ara grup olduğu fark edilmiştir. “Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glikoz toleransı” olarak adlandırılan bu gruptaki kişilerin, gelecekte diyabet geliştirme riski göreceli olarak yüksektir. Bunlar, günlük hayatlarında genellikle normal glikoz ve glikolize hemoglobin seviyelerine sahiptirler. Amerikan Diyabet Birliği, açlık kan şekerleri ve OGTT değerlerine göre yukarıda gösterilen kategorileri bildirmiştir (Tablo 2) (22).

2.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARAMA VE TANI TESTLERİ

2.5.1. Tarama

Yıllardır devam eden araştırmalara rağmen, gestasyonel diabetin taramasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması, ayrıca hangi 50 g’lık glikoz yükleme test eşiğinin gestasyonel diabet riskindeki kadınları tanımlamak için en iyisi olduğu hala tartışılmaktadır. 1997 yılında yapılan dördüncü atölye çalışmasında genel taramaya yönelik daha önce yapılan öneriler, seçici tarama yönünde değiştirilmiştir (23) (Tablo 3).

Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Değerlendirmesi

Düşük risk durumu: Düşük risk grubunda glukoz testlerine gerek yoktur, ama bu grup aşağıdaki kriterlerin hepsinin geçerli olduğu kadınlarla sınırlıdır.

- Yaş < 25
- Gebelik oncesi normal kilolu
- GDM prevelansı duşuk olan etnik gruplara ait olması
- birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması
- Bozuk glikoz toleransı anamnezinin olmaması
- Kotu obstetrik sonuc veya makrozomik bebek öyküsünün olmaması

Yüksek risk durumu: Yüksek risk durumunda gebe tespit edilir edilmez glikoz testi yapılır ve erken yapılan testte diyabet tanısı konulmazsa 24 – 28'inci haftalar arasında tekrarlanır. Aşağıdaki kriterlere sahip kadınlara erken test yapılmalıdır.

- Obezite
- GDM anamnezi veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
- Glikozuri
- Kuvvetli ailesel diyabet anamnezi

Orta risk durumu: Bu grup yüksek veya düşük risk durumuna girmeyen kadınlardan oluşur. Bu durumda 24 – 28'inci haftalarda 50 g glikoz yükleme testi yapılır ve pozitif ise 100 g üç saatlik oral glikoz tolerans testi yapılır.

Taramanın amacı; tanı değil, risk grubunu saptamaktır. Tarama testi tek basamaklı(75 gr OGTT) ve iki basamaklı(tarama testi 50 gr OGTT sonra tanı testi 100 gr OGTT) yapılabilir. Yüksek riskli gebelere tek basamaklı tarama (75 gr OGTT)önerilmektedir. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve ailesel hikayesi kullanılıyordu. Ailede diabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikayesi olanlar, tanısal 3 saatlik 100 g. oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne yönlendiriliyordu. Ancak bu şekilde hikayeye dayalı tarama ile GDM'lilerin %50'si tanınabiliyordu. Daha sonra O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 g. yükleme testini ortaya attılar. 50 g tarama testinde 24-28'inci gebelik haftaları arasında günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin saatine bakılmaksızın 50 g glikoz oral

olarak verilir ve 1 saat sonra plazma glikozu ölçülür. Sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise hasta 100 g OGTT için yönlendirilir. Bu testte eşik değer 140 mg/dl alındığında, GDM si olanların %80'i, 130 mg/dl alındığındaysa %90'ı tanınabilir fakat bu durumda %20-25 normal hastanın da testi pozitif olacaktır ve maliyet artacaktır. ACOG ve ADA eşik değer olarak 140 mg/dl'yi önermektedir. Ayrıca birçok çalışmada 50 g tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç; 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTTyapılmadan GDM kabul edilmektedir (23).

2.5.2. Tanı Testleri

Gebelik için spesifik diagnostik test, 3 saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir. Diagnostik kriterler ilk olarak O'Sullivan ve Mahan tarafından ortaya atılmıştır. Bu diagnostik kriterlerin maternal veya perinatal morbidite açısından riskte olan gebeleri saptamakta, optimal olup olmadığını gösteren iyi planlanmış çalışmalar bulunmamaktadır. O'Sullivan ve Mahan tarafından geliştirilen 3 saatlik 100 g oral GTT kriterleri de venöz plazma veya serum kullanımına geçilmesiyle birlikte değiştirilmiştir. Bu örneklerin kullanılması tam kana kıyasla yaklaşık %14'lük daha yüksek sonuçların elde edilmesine sebep olmuştur. Bu nedenle NDDG (Ululal Diyabet Veri Grubu), dört eşik değerin hepsine %15'lik bir ekleme yaparak bu dönüşümü sağlamıştır (24). Takiben 1982 yılında Carpenter ve Coustan, eşik değerleri düşürmüşlerdir (25). Bu değerler toplu olarak Tablo 4'te görülmektedir ve venöz plazma veya serumun kullanıldığı iki kriterlerden hangisinin diğerine üstün olduğuna dair herhangi bir klinik çalışmadan kaynaklanan veri bulunmamaktadır. En son 1998'de 'The Fourth International Workshop Conference'da Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınması önerilmiştir (26).

Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Diagnostik Kriterler

Zaman	Tam kan glukoz seviyesi	Plazma veya serum glukoz seviyesi			
	O'Sullivan	NDDG		Carpenter/Coustan	
	(mg/dl)	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
açlık	90	105	5.8	95	5.3
1. saat	165	190	10.6	180	10.0
2. saat	145	165	9.2	155	8.6
3. saat	125	145	8.0	140	7.8

GDM tanısı için bu eşik değerlerden en az ikisinin karşılanması veya aşılması gereklidir. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır. Bunlar:

1) Test 8-14 saat gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.

2) Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.

3) Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 1, 2 ve 3'üncü saatlerde tekrar kan şekerine bakılmalıdır (75 g da 3'üncü saate bakılmaz.)

100 g OGTT'de tek değer yüksek bulunduğunda (BGT)bozulmuş glukoz tolerans tanısını olmaktadır. BGT'lı hastalar için seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır (26). Bu gebelerde testin 32-34'üncü haftalarda tekrarı önerilir. Eğer OGTT'de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise ve bu değer 126 mg/dl üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekerine bakılır. Sonuç gene 126 mg/dl üstünde ise gebe GDM tanısı alır. Eşik değerin 126 mg/dl alınmasının nedeni bu seviyenin üstünde retinöpati riskinin dramatik olarak artmasıdır. 50 gramlık tarama testi anormal çıkıp, 100 gr OGTT değerleri normal olan hastalarda, 50 gr testi normal olan hastalara

göre daha yüksek insülin düzeyleri ile insülin/glukoz oranına (yani insülin rezistansına) rastlanmıştır. Yine bu hastaların bebeklerinde makrozomi ve diğer neonatal bozuklukların saptanma oranının arttığı yayınlanmıştır (27).

75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): Açlık kan örneği alındıktan sonra, hasta 250-300 mİ su içinde 75 g anhidroz glukoz veya 82,5 gram glukoz mono hidratı yaklaşık 5 dakikalık süre içerisinde içmelidir. Test içmenin başladığı anda başlar. ADA kan örneklerinin 1'inci ve 2'nci saat alınmasını önerirken, WHO 2'nci saat alınmasının yeterli olduğunu savunur. 100 gramlık eşik değerlerinin aksine, gebede 75 g OGTT'nin 1'inci ve 2'nci saat değerleri için iyi bir standartizasyon sağlanamamıştır (28) (Tablo 5).

Tablo 5. 75 gr OGTT değerleri

	ADA	**WHO**
Açlık	95 mg/dl	≥125 mg/dl
1.saat	180 mg/dı	
2.saat	155 mg/dl	≥140 mg/dl

2.6. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Gerek pregestasyonel ve gerekse gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında bir çok soruna yol açar. Maternal ve fetal morbiditeyi arttıran bu sorunlar, metabolik, gestasyonel ve fetal olmak üzere üç ana grupta toplanabilir.

2.6.1. Metabolik Komplikasyonlar

Bu komplikasyonlar da kendi aralarında "akut" ve "kronik" olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

1. Akut Metabolik Komplikasyonlar:

a. Hipoglisemi: Bu komplikasyon özellikle insülinle tedavi edilen diyabetlilerde sık görülen bir problemdir. Gebelikte hipoglisemi insidansı %6-41'dir. Klinik hipoglisemi ilk kez Whipple tarafından tanımlanan ve sonradan modifiye edilen 3 kritere göre tanımlanmaktadır:

1. Konfüzyondan komaya kadar gidebilen santral sinir sistemi bulguları

2. Bu sırada alınan kan glukoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması

3. Glukoz verilmesini takiben semptomların ortadan kalkması

Erken gebelikte fetoplasental ünite tarafından glukoz alımının artmasına ve glikojenolizin azalmasına sekonder olarak açlık plazma glukoz düzeyleri 5-10 mg/dl kadar düşmektedir ve bu yüzden hipogliseminin erken gebelikte daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir.(32) Hipoglisemi; acil tedavisi yapılmadığı takdirde, nöron kaybı ve hatta ölümle sonuçlanabilen bir durumdur. Hasta ilk görüldüğünde solunum stabilizasyonu sağlanmalı ve damar yolu açılarak kan örneği alınmalıdır. Tedavinin temel amacı kan glukoz düzeyini 100 mg/dl civarında tutmaktır ve bu hedefe yönelik hastaya uygun sıvı tedavisi verilir. însülin tedavisini düzenlemek gerekebilir.

b. Hiperglisemi: Gebelik açlığı hızlandırır ve ketogenezi arttırır. Bu yüzden diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glikoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha hızlı gelişebilir. Diyabetli bir gebede kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olduğunda idrarda ketonüri varsa hasta hospitalize edilmelidir ve kan gazı, glikoz, keton ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Ketoasidoz; diabetik gebelerin sadece %1'inde görülür ancak diyabetik ketoasidozda fetal kayıp yaklaşık %20 olduğundan, fetal durum sürekli takip edilmelidir. Buna karşın maternal asidozun düzeltilmesi sıklıkla başarılı fetal yanıtla birliktelik göstermektedir. (33) Gebelikte ketoasidoz ve ciddi hiperglisemi, gebelik öncesi dönemdeki gibi tedavi edilir. Metabolik ve sıvı bozukluklarının dikkatli olarak düzeltilmesi, diabetik ketoasidoz tedavisinin en önemli noktasını oluşturmaktadır. Öncelikle hızlı ve yeterince yüksek

miktarda sıvı replasmanı yapılırken, bunun yanı sıra insülin tedavisi ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi yapılır (34).

2. Kronik Metabolik Komplikasyonlar:

a. Retinöpati: Diabetik retinöpati 24-64 yaşlarda körlüğe neden olur. Retinöpati prevelansı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Diyabetin süresi 5 yıl olduğunda %20-25, 10'uncu yılda %50-70, 15. yıldan sonra %95'e ulaşır. 20 yıldan sonra Tip I DM'lu hastaların hemen hemen hepsinde belli derecelerde retinopatiye ait değişiklikler izlenilirken, Tip II DM'lu hastalarda bu oran %60'ların üzerindedir (35). Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre başlıca iki evreye ayrılır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülür. Proliferatif evrede ise neovaskülarizasyon ve iskemi tipiktir. Gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştıran bir durumdur. Öyle ki gebelik sırasında ilk kez retinöpati veya var olan retinopatinin progresyon oranı %5-25 olarak raporlanmıştır (23). Diabetik retinopatide prekonsepsiyonel glisemik kontrolün önemi büyüktür. Konsepsiyondan önceki 6-12 ay süresince iyi glisemik kontrol diabetik retinopatinin progresyonunu önemli derecede düzeltir. Diabetik bir gebede retinal muayene, minimal hastalığı olanlarda her trimester, ileri evre retinopatisi olanlarda her ay ve postpartum 3. ve 6. aylarda yapılmalıdır. Günümüzde lazer-fotokoagülasyonla etkin bir şekilde tedavi edilebildiğinden ve doğumdan sonra büyük oranda gerilediğinden, diyabetik retinöpati nedeniyle gebeliğin sonlandırılması genellikle önerilmemektedir; ancak ileri derecede iskemiye cevap olarak neovaskularizasyonun ortaya çıktığı durumda gebeliğe son vermek gerekir (36).

b. Diyabetik Nefropati: Renal hastalık Tip I diabetes mellituslu kadınların %25-30'unda gelişir ve en sık olarak diabet geliştikten yaklaşık 16 yıl sonra ortaya çıkar. (37) Tip II diabette ise insidans %4-20 arasında değişir. Tip I diabette klinik olarak saptanabilen nefropatinin doğal seyri 24 saatte 30 ile 300 mg arasında değişen mikroalbüminüri ile başlar. Daha sonra aşikar proteinüri (24 saatte 300 mg'dan fazla albüminüri) gelişir. Bu dönemde hipertansiyon değişmez olarak vardır ve 5-10 yıl sonra tipik olarak

böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkar. Diffüz glomerüloskleroz, diabetik nefropatili hastaların %75'inde saptanır. Gebelikte nefropati gebeliğin seyrini olumsuz olarak etkiler. Glomerüler kapiller bazal membranda kalınlaşma ile beraber mezangial hücre ve matriks proliferasyonu genel özelliktir. Gebelikte diabetik nefropati, altta yatan renal hastalığı bulunan gebelerin %5'ini oluşturmaktadır. Tanım olarak, gebeliğin ilk 20 haftası sırasında ortaya çıkan 24 saatte en az 400 mg'lık proteinüri ve/veya azalmış kreatinin klerensini içerir. Preeklampsi diabetik nefropatili kadınların yaklaşık yarısında gelişir. (38) Nefropati fetal prognozu en kötü etkileyen durumlardan biridir; öyle ki gebelik genellikle preterm eylemle sonuçlanır. Glisemik kontrolün iyi yapılması, proteinli gıda alımının düzenlenmesi ve hipertansiyonla mücadele gebelik sonuçlarını optimize etmekte ve böbrek fonksiyonlarının ayrıca bozulmasını önlemekte kritik rol oynar. Ayrıca gebeliğin diabetik nefropatinin seyrini etkilemediği belirtilmiştir (39).

c. Nöropati: Nadir görülse de bazı gebe kadınlarda, diabetten dolayı periferik simetrik sensorimotor nöropati saptanır. Bir diğer formu diabetik gastropatidir. Bulantı, kusma ve beslenme bozuklukları gibi sorunlara neden olarak gebelikte oldukça büyük sıkıntıya yol açmaktadır.(23)

2.6.2. Gestasyonel Komplikasyonlar

a. Preeklampsi: Özellikle proteinuri gibi vaskuler komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklamptik diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (40). Pregestasyonel diyabeti olanlarda preeklampsi sıklığı diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat artmaktadır. Riski arttıran temel faktörler, diyabetin süresi, nefropati ve kronik hipertansiyon gibi vaskuler komplikasyonların varlığıdır. White sınıflamasındaki klas B diyabetikler, diyabeti olmayanlarla benzer riske sahipken, klas D-F'de hipertansif komplikasyonlar artmıştır (41). Gestasyonel diyabetiklerde özellikle tanı 24'üncü gebelik haftasından önce konulmuşsa

preeklampsi sıklığı, normal glikoz toleransı olanlara göre biraz daha fazladır (42).

b. Polihidroamnios: Diabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amniotik sıvı oluşur. 2000 ml'nin üstündeki değerler polihidroamnios olarak tanımlanır. Diabetik gebelerin %10-20'sinde görülür. Diabetli olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, diabetlilerde polihidroamnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glikozurinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (43). Diyabetik kadınlarda amniotik sıvı indeksinin amniotik sıvı glikoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır. Preterm eylem; erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablatio plasenta riskini arttırır (44).

c. Enfeksiyonlar: Gebelik sırasında en az bir enfeksiyon gelişme oranı, diabetik olmayan gebelerde %25 iken, Tip I diabetiklerde yaklaşık %80'dir. Sık görülen enfeksiyonlar; vulvovajinal candidiazis, idrar yolu enfeksiyonları, puerperal pelvik enfeksiyonlar ve solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Benzer şekilde diabetik olmayan bireylerde antepartum pyelonefrit %1 oranında izlenirken, bu oran Tip I diabetik gebelerde %4'lere çıkmaktadır (45).

d. Preterm Doğum**:** Fetal iyilik hali ve matüriteye dair testler yokken açıklanamayan fetal ölümleri engellemek için diyabetiklerde preterm doğum bilinçli olarak uygulanmaktaydı. Günümüzde bu uygulama terk edilmiş olmasına rağmen, diyabetiklerde hala preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce var olan diyabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle preterm eylem sıklığı artmıştır. Tip I DM'li gebelerde spontan prematur doğum insidansı *%3*1 olarak belirtilmiştir (46). Preterm eylem için kullanılan beta mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde tokoliz için magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse kan şekerleri daha sıkı kontro edilmelidir(47).

2.6.3. Fetal Komplikasyonlar

a. Fetal Ölüm: Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu infantlar tipik olarak yaşlarına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürler. İnsidansı %1 civarındadır (48). Buradaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Glikozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi, olası bir neden olarak vurgulanmıştır (49). Geçmişte ani ve açıklanamayan ölü doğumlar, Tip I (insülin bağımlı) diabetes mellitusla komplike olan gebeliklerin %10-30'unda ortaya çıkmıştır. (50) Günümüzde nispeten daha nadir görülse de, bu gibi kayıplar optimal bakımı almayan gebeliklerde sorun olmaya devam etmektedir. Ölü doğumlar en sık olarak kötü glisemik kontrol, vasküler hastalık, preeklampsi, hidramnios ve makrozomili hastalarda, gebeliğin 36'ncı haftasından sonra ortaya çıkar. Geçmişte intrauterin ölümleri önlemek amacıyla, Tip I diabetik hastalar için planlanmış preterm doğum stratejisi uygulanmakta idi. Bu uygulama intrauterin ölüm oranında azalmaya yol açsa da, fetal boyutun ve gestasyonel haftanın yanlış belirlenmesine ek olarak diabetik anne bebeklerindeki karakteristik fonksiyonel immatürite, hyalin membran hastalığına sekonder olarak meydana gelen neonatal ölümlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (51).

b. Abortus: Diabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse, spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca klas C, D, F ye doğru çıktıkça abortus sıklığı artmaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemi kontrolüyle düşük riski normal populasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse hasta daha sıkı takip edilmelidir (49).

c. Konjenital Anomaliler: Genel populasyonda %l-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler, özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (49). Diyabetik gebeliklerde büyük fetal anomali sıklığı %7.5 - 12.9 arasında gösterilmektedir. Her sistemde anomaliler görülebilse de diabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak ve merkezi sinir sistemi

anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen ama diabete özgü bir anomalidir. Gestasyonel diabette ise anomali sıklığı normal gebelere kıyasla farklılık göstermemektedir. Birinci trimesterde HbAlc düzeyi yüksek saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır. HbAlc düzeyi arttıkça anomali görülme oranı da artmaktadır. Hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir (49) (Tablo 6).

Tablo 6. İlk trimester HbA1c değerleri vekonjenital anomali ilişkisi

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

d. Makrozomi: Makrozomi, populasyon ve cinsiyet spesifik büyüme eğrilerinde 90. persentilin üzerinde olan gestasyonel yaşa göre büyük ek olarak 4000 gramdan daha büyük olan doğum ağırlığını ifade eder. Fetal makrozomi gestasyonel diabetli kadınların %50'sinde izlenirken Tip I diabetli kadınların %40'ını komplike eder. 4500 gramdan daha büyük bir kiloda infant doğurma oranı, normal glukoz toleranslı kadınlarla karşılaştırıldığında, diabetli kadınlarda 10 kat daha sıktır (52). Pedersen'nin hipotezine göre maternal hiperglisemi, aşırı fetal büyümeyle sonuçlanan fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile sonuçlanmaktadır. Artmış fetal pankreatik p- hücre kitlesi, 2. trimester kadar erken dönemde saptanabilmiştir. Kord kanında ve amniotik sıvıda insülin ve C-peptit seviyeleri ile ilgili çalışmalar da Pedersen hipotezini desteklemiştir; öyle ki termde tedavi almış diabetli kadınlarda her ikisinin de artmış olduğu ve bu artışların da neonatal yağ kitlesi ile korele olduğu bulunmuştur Birkaç klinik çalışmada sıkı maternal glisemik kontrolün makrozomi insidansında bir azalmayla birlikte olduğu belirtilmiştir. Ayrıca diabetik anne fetüslerinde izlenen bu büyüme orantısızdır öyle ki normal glukoz toleransı olan kadınlara kıyasla daha büyük göğüs/baş çevresi veya omuz/baş oranlarıyla birliktedir. Bu nedenle maternal diabet, non-diabetik

annelerin aynı ağırlıktaki fetüslerine göre omuz distosisi ve doğum travması riskini 3-4 kat arttırır Omuz distosisi riski olan fetüslerde sezaryen ile doğum, günümüzde bu riski %50'lere varan oranlarda azaltmıştır. Diabetik kadınlarda sezaryen oranını arttıran en önemli neden fetal makrozomidir (52).

e. Fetal Gelişme Kısıtlılığı: Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovaskuler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak gelişir (34).

f.Respiratuar Distres Sendromu (RDS): Maternal diabetin pulmoner gelişimi hangi mekanizmalarla değiştirdiği kesin olarak belirli değildir. Çeşitli deneysel hayvan çalışmaları primer olarak hiperglisemi ve hiperinsülineminin pulmoner surfaktan yapımı üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Pek çok çalışma, diabetik anne bebeklerindeki gecikmiş maturasyonda, bu faktörlerin her ikisinin de rolü olduğunu doğrulamaktadır (53). Terme yakın dönemde, fetal plazma kortizol düzeyindeki artış sonucunda dipalmitoil lesitin yolu aktive olarak pulmoner surfaktan üretimini arttırmaktadır. Diabetik anne bebeklerinde artmış insülinin, surfaktan biosentezi için substrat olan lesitinin kolinden sentezini engelleyerek bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. Birkaç çalışmada termde doğuran ve iyi glisemik kontrollü diabetiklerde RDS oranının normal gebeliklere kıyasla artmadığı belirtilmiştir (54). Amniotik sıvıdaki fosfotidil gliserol varlığı diabetik gebelerde yanlış pozitif L/S oranından kaynaklanan riski ortadan kaldırmaktadır.

g.Hipoglisemi: Neonatal hipoglisemi, umblikal kordun klemplenmesini takiben plazma glukoz seviyelerindeki hızlı düşmenin bir sonucu olarak yaşamın ilk 12 saati içerisinde 35-40 mg/dl'nin altındaki bir kan glukoz seviyesini ifade eder. Term yenidoğanlarda hipoglisemi insidansı %0.5-4 arasındadır. Hipoglisemi makrozomik infantlar arasında özellikle daha sık izlenir ve %50'yi aşan oranlarda görülür. Gebelik süresince maternal glukoz seviyelerinin fizyolojik seviyeye yakın kontrolü ile bu oran genel olarak %5-15 olarak yayınlanmıştır. Birçok diabetik anne bebeği çok düşük glukoz düzeylerine rağmen asemptomatiktir. Hipoglisemi belirti ve bulguları non-spesifiktir ve takipne, apne, tremorlar, terleme ve irritabiliteyi içerir (55,59).

h. Polisitemi: Hematokritin %65'ten yüksek olmasıdır. Diabetik anne bebeklerinin %10-40'ında görülür. Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda da artan eritropoetin salgısının polisitemiye neden olduğu sanılmaktadır. Alternatif olarak hiper gliseminin eritrositlerin erken destrüksiyonuna yol açması suçlanmaktadır (56).

ı. Hipokalsemi ve Hipomagnezemi: Neonatal hipokalsemi, serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinde sıktır. İrritabilite ve tetaniye neden olur. Maternal glisemi kontrolü iyi olanlarda daha azdır. Hipokalsemiye genellikle hipomagnezemi (<1,5 mg/dl) de eşlik eder. Hipomagnezemi ve hipokalsemide belirtiler hipoglisemi ile aynıdır (56).

i. Hipertrofik Kardiyomyopati: Özellikle diyabet kontrolü yetersiz annelerin makrozomik bebeklerinde görülür. Benign bir durumdur ve doğumdan sonra altı ay içinde kaybolur. Yüksek fetal insülin seviyelerinin miyokardda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı ve septal hipertrofinin oluştuğu düşünülmektedir (57).

2.7. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS'TA MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

GDM'lu kadınlarda hipertansif bozukluklar normal glukoz toleranslı kadınlara göre daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu eklenen risklerden bazıları, GDM'un altta yatan nedenleriyle (artmış maternal yaş, obezite gibi) ilişkili olabilir. GDM'lu kadınlarda preeklampsi ve primer sezaryen oranı bağımsız olarak artmıştır. Bunlara ek olarak GDM'lu kadınlar hayatlarının ilerleyen dönemlerinde diabet gelişimi açısından da risktedirler (58).

GDM'lu kadınların bebeklerinde hiperbilüribinemi ve potansiyel komplikasyonlarıyla birlikte makrozomi gibi sorunlara da sık rastlanmaktadır. GDM'lu kadınların infantlarında artmış operatif doğum, doğum travması ve omuz distosisi riski bulunmaktadır. GDM'lu olmayan kadınlar arasında

makrozomi ile GTT seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki olduğu bulunmuştur. Maternal kilo, yaş, parite ve ırk açısından veriler düzeltildiğinde, %12'lik bir makrozomi riskinin GDM'a bağımsız olarak atfedileceği yayınlanmıştır (59). Bazı çalışmalarda gestasyonel diabetle artmış perinatal mortalite oranları arasında bir ilişki olduğu vurgulansa da, diğer çalışmalarda artmış bir risk gösterilememiştir (60,61). Diabetle komplike olan gebeliklerden farklı olarak, GDM'lu kadınlarda konjenital anomali riskinde artış olmamaktadır.

2.8. DOĞUM ZAMANLAMASI VE YÖNETİMİ

Herhangi bir maternal ya da fetal endikasyon olmadığı sürece, eğer glisemi kontrolü de iyiyse, diabetik gebelerde 39-40'ncı haftalardan önce doğumu gerçekleştirilmesi, yok eğer glisemik kontrol kötü ise 38-39'ncu haftalarda doğumun gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Diyabetle komplike gebeliklerde doğumu başlatmak için gerekli olan koşullar şunlardır:

a) Fetal endikasyonlar:

1. Non-reaktif NST, pozitif CST

2. USG de fetal gelişme geriliğinin saptanması

3. Amnios sıvısının azalması ve fetal büyüme hızının yavaşlaması

4. 39-40 haftalık gebelik.

5. Makrozomi ile beraber matür fetus

b) Maternal endikasyonlar:

1. Ağır preeklampsi

2. Hafif preeklampsi ile beraber matür fetus

3. Renal fonksiyonların bozulması (kreatinin klirensi< 40mL/dk)

c) Obstetrik endikasyonlar:

1. Tokolizin başarısız olduğu preterm eylem.

2. Matür fetusla beraber indüksiyona uygun serviks.

Yapılan çalışmalar diyabetik gebelerin miada kadar takip edilebileceğini gösterse de, obstetrisyenlerin çoğunun elektif olarak gebeliği sonlandırdığı görülmektedir. Gebelik yaşının doğruluğundan emin olmak kaydıyla akciğer matürasyonunun tamamlandığı kabul edilen 38.5 haftadan itibaren doğumun başlatılabileceği belirtilmektedir (49).

Diabetik gebeliklerde makrozomi ve buna bağlı artmış omuz takılması riski nedeniyle tahmini fetal ağırlık 4000 gr. ve üstündeyse sezaryenle doğum önerilmektedir. Bu gebelerdeki en sık sezaryen endikasyonlarını makrozomi başta olmak üzere başarısız indüksiyon, ilerlemeyen travay, fetal distres oluşturmaktadır (62,63).

2.9. GESTASYONEL DİYABETTE UZUN DÖNEMDE PROGNOZ

Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınlarda gelecekte diabetes mellitus gelişme ihtimali yüksektir. Eğer gebelikte glisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duymuşsa, %50 oranında 5 yıl içinde DM geliştirir. Eğer diyet yeterli olduysa %60 ihtimalle 10-15 yıl sonra DM gelişir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile bu kişilerde diyabetin açığa çıkışı geciktirilebilmektedir (65).

Başka bir çalışmada ise; GDM'li olan hastalarda bir yıl içerisinde Tip II DM gelişme oranı 1000: 16,9 GDM'li olmayan hastalarda ise bu oran 1000:1,1 olarak bulunmuştur. 10 yıl içerisinde ise GDM'li olan hastalarda Tip

II DM gelişme oranı %15,7 GDM'li olmayan kadınlarda Tip II DM gelişme oranı ise %1 olarak bulunmuştur (66).

GDM'li hastalarda ileri yıllarda maternal KVH riski artabilir (67,68). KVH; GDM'li hastalarda 20-30 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda GDM'li hastalarda endoteliyal fonksiyonu yansıtan vasküler adezyon molekül, e-selektin, c-reaktif protein yüksek bulunmuştur (69). GDM tanısı almış olan kadınlar post-partum 6-12'nci haftalar arasında 75 g OGTT ile tekrar değerlendirilmeli, olası glikoz intoleransı veya pregestasyonel diyabet araştırılmalıdır.

2.10. İSTATİSTİK ANALİZİ

İstatistik Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik ABD'dan görüş alınarak istatistiki veriler düzenlenmiştir. Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks) olarak gösterilmiştir. Ortanca değerler yönünden farkın önemliliği *Kruskal Wallis* testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler *Pearson Ki-Kare* veya *Fisher exact* testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; 1 Ocak 2007 ve 1 Ocak 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, gebe izlem poliklinikleri, doğumhane ve perinatoloji servisinde takip ve tedavi edilen ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilen toplam 200 gebeyi ve onların bebeklerini kapsamaktadır.

Değişik düzeyde glikoz intoleransının maternal ve perinatal sonuçlara etkisini araştırmak için 11 Tip I, 22 Tip II, 124 GDM'li ve 43 BGT'li gebe araştırıldı.

Tablo 7. Hastaların Dağılımı

Gruplar	**Tip I**	**Tip II**	**GDM**	**BGT**	**Toplam**
Sayı n	11	22	124	43	200

GDM grubu; herhangi bir nedenle yapılan 100 gr OGTT'de en az iki değer yüksekliği veya 50 gr taramada sonuç 200 mg/dl üzerinde olan hastalardan oluşturuldu.(23) Hastanede GDM grubundaki tüm gebelere yatışlı izlem sırasında diyetisyen konsultasyonu sonrası uygun diabetik gebe diyeti verilmiş, AKŞ 105 mg/dl üstünde olanlar ve 1'inci saat TKŞ 140 mg/dl üstünde olanlara insulin tedavisi başlanmıştır. Bozulmuş glukoz tolerans (BGT) grubu ise 100 gr OGTT'de tek değer yüksekliği ve ya 126mg/dl>AKŞ>100 mg/dl ,75 gr OGTT'de 2. Saat 200 mg/dl >KŞ> 140 mg/dl olan hastalardan oluşturuldu.(22)

Pregestasyonel diabeti olan gebeler ilk başvuruda endokrinoloji ile konsülte edilmiş, idrarda protein tayini için tam idrar tahlili, serum kreatininin ve HbA1c düzeylerine bakılmış, ilk vizitte kan grubu tayini, hemoglobin düzeyi, TORCH tetkikleri, göz hastalıkları ve nefroloji konsultasyonları istenmiştir. Bu dönemde glisemik kontrole göre 2-4 haftada bir hasta değerlendirilmiştir. 11-14'üncü haftalarda kombine test (İkili test + NT) istenmiş, 18-20'inci haftalarda ayrıntılı obstetrik USG (fetal anomali taraması) ve 20-24'üncü haftalarda fetal ekokardiyografi yapılmıştır. Pregestasyonel diyabeti olmayan olgularda rutin obstetrik tarama(ilk trimester kan tetkikleri +kombine test +detaylı USG +aylık takip) uygulanmış, 24-28'inci haftalar arasında 50 gr glikoz taraması yapılmış, bu değeri yüksek olanlara 100 gr OGTT tanı testi uygulanmış, bozukluk derecesine göre gerekirse yatırılarak glisemik kontrolu sağlandıktan sonra ayaktan takip edilmiştir. Herhangi bir nedenle insulin kullanan hastalarda 28-30'uncu haftadan sonra doğuma kadar haftada iki kez NST ve 2-3 haftada bir USG ile fetal büyüme, amnion sıvı miktarına bakılmış ve günlük AKŞ/TKŞ takip kartı ile takip edilmiştir. Diyet ile regüle olan hastalarda ise 28-36'ncı haftalar arasında iki haftada bir,36-39 haftalar arası haftada bir USG ile fetal büyüme, amnion sıvı miktarına bakılmış ve NST, AKŞ/TKŞ ile takip edilmiştir. Bütün gruplardaki gebelere ayda bir tam kan, tam idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, HbA1c testi yapılmıştır. Ek şikayet olduğunda ise şikayete yönelik tetkik istenmiş, vajinal kandidiazis teşhis edildiğinde tedavi edilmiştir. Obstetrik bir endikasyonları olmadığı sürece gebelerin spontan travaylarının başlaması beklenilmiştir. İyi glukoz kontrollü gebelere 39-40'ıncı haftada, kötü glikoz kontrollü gebelere ise 38-39'uncu haftada doğum yaptırılmıştır. İnsulin kullanan hastalara doğum eyleminin takibinde sabah dozu atlanmış: kısa etkili insulin 1-2 Ü/saat hastanın ihtiyacına göre (125 ml sabit hızda %10'luk glukoz solusyonu içinde) infüze edilmiştir.

Pregestasyonal diabetli hastalara insulin tedavisi + diyet + egzersiz uygulanmış, GDM grubunda toplam 124 hastadan 31 hastaya insulin tedavisi + diyet + egzersiz, 93 hastaya diyet + egzersiz verilmiştir. BGT olan grupta ise sadece diyet + egzersiz verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 200 olgu dahil edildi. Olguların yaşları 19 ile 45 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 32,63 ± 5,207'dir. Yaş ortalamasına göre gruplar arasında istatiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0,257). Gruplar arasında en yüksek yaş ortalaması GDM'lu grupta saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 8).

Gruplarda önceki gebeliklerdeki abortus öyküsü araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla (p:0,96) birlikte, Tip I diabet gruplarında abortus oranı yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel fark görülmemektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Anne özelliklerinin gruplara dağılımı.

Gruplar / Özellikler	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Test Değeri p
Yaş (ortalama)	30,82	31,45	33,15	27,16	0,25
Abortus öyküsü varlığı n(%)	3(27,2)	4(18,1)	25(20,1)	8(18,6)	0,96

Gruplardaki normal ve sezaryenle doğum oranlarına bakıldığında, GDM'lu gruptaki sezaryenle doğum oranı (%38,7) diğer gruplardan düşük olarak saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,728) (Tablo 9)

Tablo 9. Doğum şeklin gruplara dağılımı.

Gruplar	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Test Değeri p
Normal Doğum n(%)	5 (45,5)	12(54,5)	76 (61,3)	25 (58,1)	0,728
Sezaryen Doğum n(%)	6 (54,5)	10 (45,5)	48 (38,7)	18 (41,9)	

Gruplarda preeklampsi sıklığı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla (p:0,24) birlikte, Tip I ve Tip II diabette preeklampsi oranı yüksek bulunmuştur. Bozulmuş glukoz tolerans (BGT) grubunda ise preeklampsi oranı bağıl olarak düşük bulunmuştur. Makrozomi açısından (bebek ağırlığı 4000 gr üstü) gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış (p:0,85) ancak en yüksek oran Tip I diabette görülmüştür. Pregestasyonel gruba doğru gidildikçe polihidroamniyos artmaktadır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,32) (Tablo10).

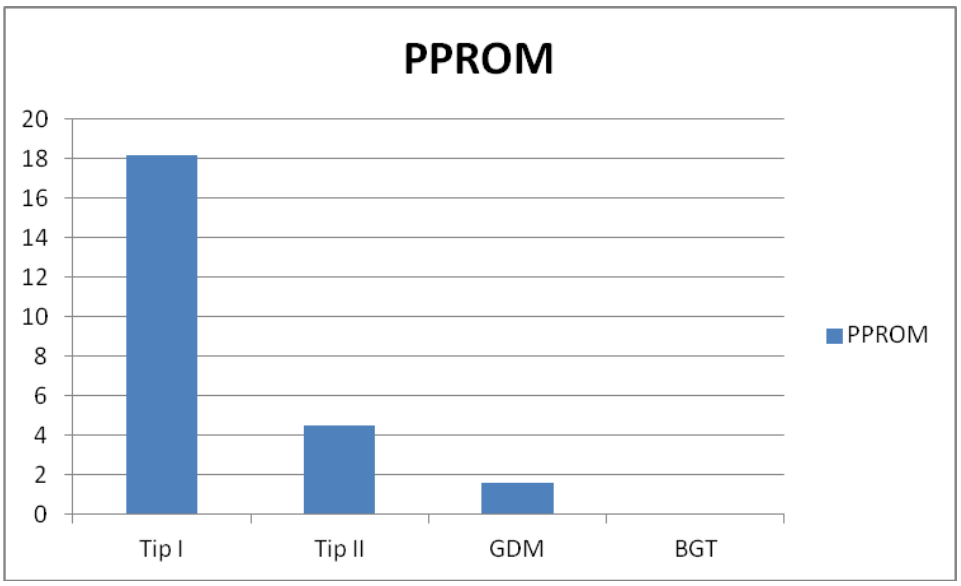
Erken doğum eylemi en yüksek Tip I grubunda (%36,4) saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,02) (Tablo10).

PPROM 200 gebenin sadece beşinde görülmüştür. Gruplar arasında PPROM sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p:0,02) Tip I grupta PPROM oranı (%18,2) olup, diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Gruplarda glukoz intoleransı arttıkça (BGT'den Tip I DM'e gidildikçe) gebelikte

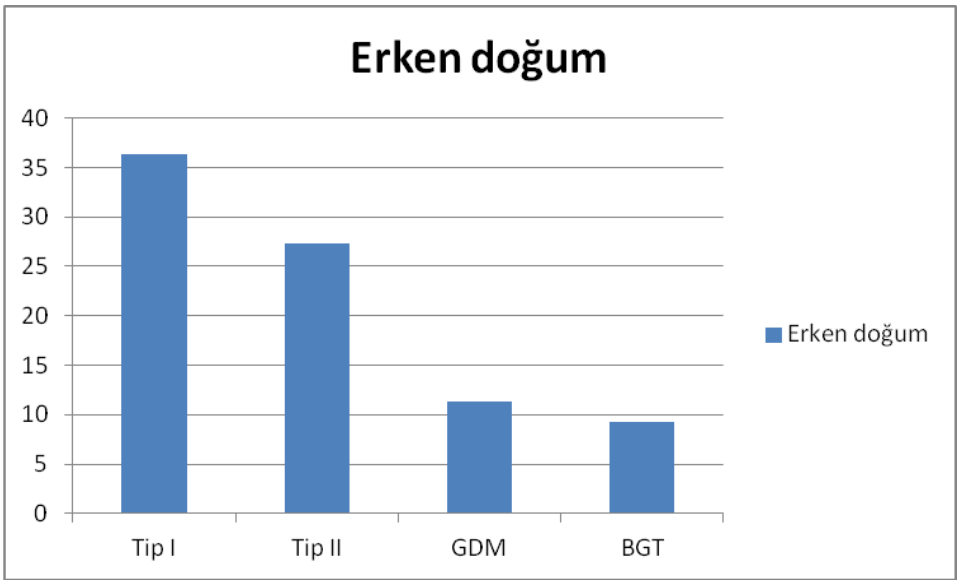
hipertansyon, IUGR oranlarında da artış görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo10).

Tablo 10. Maternal komplikasyonların gruplara dağılımı.

Gruplar n (%) / Kompli kasyonlar	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Test Değeri p
Preeklampsi	1 (9,1)	2(9,1)	4(3,2)	1(2,3)	0, 24
Polihidroamniyoz	2 (18,2)	2(9,1)	8(6,4)	2(4,7)	0,32
Makrozomi	2 (18,2)	3(13,6)	14(11,3)	5(11,6)	0,85
PPROM	2(18,2)	1(4,5)	2(1,6)	-	0,02
Erken doğum	4(36,4)	6(27,3)	14(11,3)	4(9,3)	0,02
IUGR	1(9,1)	1(4,5)	2 (1,6)	-	0,17
Gebelikte hipertansyon	1(9,1)	1(4,5)	6 (4,8)	1(2,3)	0,58



Şekil 1. Gruplarda PPROM oranları.



Şekil 2. Gruplarda Erken doğum oranları.

Doğumu haftalara böldüğümüzde Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre 28-34 hafta arası erken doğum ve 34-36 hafta arası erken doğum oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplarda doğum zamanının dağılımı.

Gruplar n (%) / Doğum haftaları	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Test Değ p
28-34	1(9,0)	1(4,5)	3(2.4)	-	0,05
34-37	3(27,2)	5(22.7)	11(8.8)	4(9,3)	
>37	7(63,8)	16(72.8)	110(88.8)	39 (90.7)	

Erken doğum; Tip I grupta dört hastadan iki hastada indüklenmiş doğum, iki hastada ise spontan doğum; Tip II grupta altı hastadan iki hastada indüklenmiş doğum, dört hastada spontan doğum; GDM grubunda ondört hastadan altı hastada indüklenmiş doğum, sekiz hastada spontan doğum izlenmiştir. BGT grubunda ise bir hastada indüklenmiş doğum olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12.Gruplarda erken doğum yönetimi şeklinin oranları.

Gruplar n(%) / Erken doğum Yönetimi	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Toplam
İndüklenmiş Erken Doğum	2(50)	2(33,3)	6(42,9)	1(25)	11(39,2)
Spontan Erken Doğum	2(50)	4(66,7)	8(57,1)	3(75)	17(61,8)

Ölü doğum toplam iki gebede tespit edilmiştir. Bunların biri Tip I diabet, diğeri GDM grubundadır. Tip I grubundaki ölü doğum oranı (%9,1) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, diğer gruplara göre yüksek düzeydedir. BGT grubunda ve Tip II grubunda ölü doğum saptanmamıştır. GDM grubunda ise %0,8 oranında saptanmıştır (Tablo 13).

Konjenital anomali varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplam beş fetusta konjenital anomali tespit edilmiştir. Biri Tip I (kardiak anomali), ikisi Tip II (VSD, diafragmal herni), ikisi ise GDM grubundadır (ezofagial atrezi, hidrosefali) (Tablo 13).

Canlı doğan bebeklerdeki yenidoğan yoğun bakım ünitesine sevk oranları karşılaştırıldığında, en yüksek oran %27,3 ile Tip I diyabeti olanlarda saptanmıştır ancak yine de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,08) (Tablo 13).

Yenidoğan bebeklerin 5'inci dakika APGAR skorlarının 7'nin altında olma oranları karşılaştırıldığında ise; Tip I grubundaki oranların diğer gruplardan yüksek olduğu saptanmış ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p:0,16) (Tablo 13).

Tablo 13. Yenidoğan komplikasyonın gruplara dağılımı.

Gruplar n (%) / Yeni doğan komplikasyonları	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Test Değeri p
Yoğun bakıma yatış	3 (27,3)	3 (13,6)	10 (8,1)	2 (4,7)	0,08
APGAR <7	1(9,1)	1(4,5)	2 (1,6)	-	0,17
Ölü doğum	1(9,1)	-	1(0,8)	-	0,21
Konjenital anomali	1(9,1)	2(9,0)	2(1,6)	-	0,06

Pregestasyonal diabetli hastalara; insulin tedavisi + diyet + egzersiz uygulanmış, GDM grubunda; toplam 124 hastadan 31 hastaya insulin tedavisi + diyet + egzersiz, 93 hastaya diyet + egzersiz verilmiştir. BGT olan grupta ise; sadece diyet + egzersiz verilmiştir (Tablo14).

Tablo 14. Tedavi şeklinin gruplara dağılımı.

Gruplar n / Tedavi şekli	Tip I	Tip II	GDM	BGT	Toplam
Diyet+Egzersiz			93	43	136
Diyet +insulin+Egzersiz	11	22	31		64

5. TARTIŞMA

Tip I grupta ortalama yaş 30,82; Tip II grupta 31,45; GDM grupta 33,15; BGT grupta yaş ortalaması 27,16 olarak tespit edilmiştir. Dördüncü Uluslararası Diyabet Atölye Çalışması'nda GDM taraması için 25 yaş üzerindekilere seçici tarama yapılması önerilmekte olup, çalışmamızın yaş ortalamasının 27'nin üzerinde olması bu sonucu desteklemektedir.

Spontan düşük; normal gebelerde %12 - %26 olarak bilinmektedir. (92) Çalışmamıza dahil olan gebelerin önceki gebeliklerindeki abortus hikayelerini araştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, Tip I grupta spontan abortus oranı %27,2 olarak bulunmuştur. Rosen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tip I diabetli 215 kadının %24'ünde spontan abortus gözlenmiştir (23). Çalışmamızda da sonuçlar benzer bulunmaktadır (23).

Çalışmamızda grupların doğum şekillerine bakıldığında, sezaryen ile doğum sıklığının Tip I grubunda (%54,5), Tip II grubunda (%45,5), GDM grubunda (%38,7) ve BGT grubunda (%41,9) oranında tespit edilmiş ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde; Knigt KM ve ark.'nın çalışmasında; Tip I grupta sezaryen oranı (%50,3) olarak tespit edilmiştir (81). Kristin ve ark.'nın çalışmasında Tip 2 diabeti olan gebelerde sezaryen oranı (%56,8) tespit edilmiştir (93). Başka bir çalışmada GDM'lerde sezaryen oranı (%36,1) olarak bulunmuştur (80). Xilin yang ve ark.'nın çalışmasında BGT olan gebelerde sezaryen oranı (%73,5) tespit edilmiş(89). Çalışmamızda da sonuçlar benzer bulunmuştur.(81,93,80,89) Diabetle komplike olmuş gebelerde birtakım feto-maternal komplikasyonlar normal gebelere göre daha sık görülmekte olup, makrozomi ve açıklanamayan fetal kayıplar gibi komplikasyonlar arttığından ve hekimler açısından sezaryen ile doğum daha güvenli bir yol izlenimi yarattığından, tüm bu durumlar, artmış sezaryen oranlarının açıklanmasında rol oynayabilir.

Çalışmamızda preeklampsi sıklığı Tip I grupta (%9,1), Tip II grupta (%9,1), GDM grubunda (%3,2), BGT grubunda (%2,3) olarak bulunmuştur. Rosemari ve ark.'nın çalışmasında Tip I diabette preeklampsi oranı (%13,1) olarak tespit edilmiştir (86). Murphy HR ve ark çalışmasında Tip I DM'li hastalarda preeklamsi oranı % %7,8 olarak bulunmuştur. Murphy HR ve ark.'nın çalışmasında Tip II diabetes mellitusta preeklampsi oranı (%5,2) bulunmuştur (84). Kristin M. ve ark. çalışmasında Tip II DM'li gebelerde preeklamsi oranı %14,6 olarak bulunmuş.(93) Bodmer –Roy'un GDM'li hastalar üzerinde yapmış oldu bir çalışmada ise, preeklampsi oranı (%6,5), kontrol grubunda ise (%2,7) olarak tespit edilmiştir (79).HAPO çalışmasında GDM'li hastalarda preeklampsi oranı %4,8 olarak bulunmuştur. (94)Xilli yang ve ark.'nın çalışmasında BGT'li gebelerde preeklampsi oranı (%2,9) tespit edilmiştir (89). Gebelikte hipertansyon oranı bizim çalışmamızda Tip I grubunda (%9,1), Tip II grubunda (%4,5), GDM grubunda (%4,8) ve BGT grubunda (%2,3) oranında bulunmuştur. Martina ve ark.'nın çalışmasında Tip I diabette gebelikte hipertansyon oranı (%1,6) olarak bulunmuştur (87). Knight ve ark.'nın yaptığı çalışmada Tip II diabeti olan gebelerde gebelikte hipertansyon oranı (%4,7) olarak tespit edilmiştir (81). HAPO çalışmasında GDM'li hastalarda gebelikte hipertansyon oranı (%5,9) olarak tespit edilmiştir(94). Çalışmamızdaki sonuçlar literaturdekilerle benzer bulunmuştur. (87,93,94) Bir çok çalışma, değişik derecedeki insülin direnci ve glikoz intoleransının, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi olgularının patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (91).

Diyabetik gebelerde sık rastlanan diğer bir durum da polihidroamnios'tur. İnsidansı yaklaşık %3-32 arasında olup, normal gebelerle karşılaştırıldığında diyabeti olanlarda 30 kata kadar daha sık görülmekte ve birtakım obstetrik komplikasyonlara yol açmaktadır. (62) Çalışmamızda da Tip I grubunda (%18,2), Tip II grubunda (%9,1), GDM grubunda (%6,4) oranında polihidroamnios bulunmuştur. Literatürde pregestasyonel diyabetik gebeliklerde polihidramniyos oranlarının (%18,8) olduğu saptanmıştır (70). Tutki Gasim'in yaptığı çalışmada GDM'li hastalarda polihidroamnios oranı (%3,2) olarak bildirilmiştir (80). Çalışmamızda Tip I ve

Tip II grupta polihidroamniyos oranı literatürdekilerle aynı bulunmuş olmakla birlikte, GDM grubunda ise polihidroamniyos oranı literatürdekinden yüksek bulunmuştur.(70,80) Bu durumun büyük bir ihtimalle vakaların %25'ini oluşturan iki hastanın geç tanı ve tedavi (33-35'inci haftada) almış olmasından kaynaklanmış olabilir .

Çalışmamızda term gebelerde 4000 gr ve üzerinde doğan bebekler makrozomik olarak kabul edilmiştir. Makrozomi oranı Tip I grupta (%18,2); Tip II grupta (%13,6); GDM grubunda (%11,3); BGT grubunda ise (%11,6) olarak bulunmuştur. Literatürde Rosemari R ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Tip I diabette makrozomi oranı (%43) olarak bulunmuştur (86).Martina ve ark çalışmasında Tip I DM'li hastalarda makrozomi oranı (%31,0)olarak bulunmuştur.(87) Kristin ve ark.'nın çalışmasında Tip II diabeti olan gebelerde makrozomi oranı (%34,4) tespit edilmiştir (93). Başka bir çalışmada Tip II DM'li gebelerde makrozomi oranını (%20,3) olarak bulmuşlar.(70) Gestasyonel diyabetli ve normal gebeleri karşılaştıran bir çalışmada ise, makrozomi insidansı kontrol altındaki gestasyonel diyabetli olgularda (%15,9) iken normal grupta (%3,6) olarak saptanmıştır (73). Tutki Gasim'in çalışmasında ise GDM'li grupta makrozomi oranı (%12,5) olarak bulunmuştur (80). Xilli yang ve ark.'nın çalışmasında BGT'li gebelerde makrozomi oranı (%12,8) olarak tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda pregestasyonel grupta makrozomi oranları literaturdan düşük bulunmuş olup takip ve tedavi protokollerimizin etkin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda BGT grubu ile GDM grubunda makrozomi oranlarına bakıldığında eşit hatta BGT grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu da literaturu destekleyen nitelikte olup sadece diyetle, bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde makrozomi önlenememektedir (98).

Katharina ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada pregestasyonel diabeti olan hastalarda PPROM oranı (%41,6) olarak tespit edilmiştir (95). Xilli yang ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada; BGT'li gebelerin PPROM oranlarının (%13,7) normoglisemik gebelerle karşılaştırıldığında daha sık olduğu bildirilmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (89).

Çalışmamızda PPROM oranı tüm gruplarda literatürdeki oranlardan düşük bulunması ile birlikte, en yüksek PPROM oranı Tip I diabet grubundadır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p:0,02) (Tablo 10) Pregestasyonel diabeti olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları normal gebelerden yüksek olması nedeniyle PPROM oranı da yüksek seyretmektedir.(45)

ED'ler tüm doğumların %6-10'unu oluşturmaktadır ve neonatal mortalitenin 2/3'ünden sorumludur. Glukoz intoleransı artıkça erken doğum oranı da artmaktadır (97). Çalışmamızda erken doğum Tip I grupta (%36,4) olarak bulunmuştur. Literatürde Sibai BM ve ark.'nın çalışmasında pregestasyonel diabette erken doğum oranı (%38) olarak bildirilmektedir (88). Kristin ve ark.'nın çalışmasında Tip II diabeti olan gebelerde erken doğum oranı %23,9 olarak tespit edilmiştir (93). Çalışmamızda ise Tip II grupta erken doğum oranı %27,3 olarak bulunmuştur. Literatürde GDM grubunda erken doğum oranı %11,4 bulunmuştur (80). Çalışmamızda GDM grubunda erken doğum oranı %11,3 olarak bulunmuştur. Xilli yang ve ark.'nın çalışmasında BGT'li gebelerde erken doğum %7,8 olarak tespit edilmiştir (89). Glikoz intoleransı arttıkça gebelik komplikasyonlarının da artıyor olması nedeniyle, ölü doğum gibi ciddi komplikasyonları önlemek amacıyla bazı durumlarda doğumun indüklenmesi de erken doğum oranının artmasındaki sebeplerden biridir. Örneğin çalışmamızda erken doğumların %39,2 oranını (Tip I diabet grubunda iki hasta, Tip II diabet grubunda iki hasta, GDM grubunda üç hasta, BGT grubunda bir hasta) preeklampsi ve gebelikte hipertansyon gibi vasküler komplikasyonların şiddetlenmesinden dolayı indüklenerek iatrojenik erken doğuma sebep olmuştur (Tablo 12).

Çalıçmamızda Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre 28-34 hf arası erken doğum ve 34-37 hf arası erken doğum istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.(tablo 11) Çalışmamızdaki sonuçlar (Tablo11) Murpfy ve ark çalışmasının sonuçları ile benzer bulundu.(84)

Çalışmamızda IUGR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 11). Çalışmamızda IUGR oranı Tip I grubunda %9,1 ve Tip II grubunda %4,5 olarak bulunmuş olup, Murphy ve ark.'nın çalışmasında Tip I diabeti olan gebelerde IUGR oranı %4,9 ve Tip II diabeti olan gebelerin IUGR oranı %11,4 olarak tespit edilmiştir (84). Nicoline ve ark çalışmasında Tip I DM'li hastalarda IUGR oranı %9,0 olarak bulunmuştur.(99) Çalışmamızda GDM grubunda IUGR oranı ise %1,6 olarak bulunmuştur. Caroline ve ark.'nın çalışmasında ise IUGR oranı GDM grubunda (%7) olarak bulunmuştur (85). Xilli yang ve ark.'nın çalışmasında BGT'li gebelerde IUGR oranı (%1,9) olarak tespit edilmiştir (89). IUGR gelişmesi annede pregestasiyonel diabetin derecesi, şiddeti ve yaşın ilerlemesi ile artmaktadır. Vasküler komplikasyonu olan diabetik gebelerde uteroplasental yetmezliğe sekonder IUGR gelişmektedir.(34) Çalışmamızda da Tip I DM'li hastalar dışında diğer gruplarda IUGR oranı düşük bulunmuş olup takip ve tedavi protokollerimizin etkin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda yeni doğanların APGAR 7'nin altında olmasına göre bakıldığında; Tip I grupta (%9,1); Tip II grupta (%4,5); GDM grubunda (%1,6); BGT grubunda ise (%0) olarak tespit edilen bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildir. Martina ve ark.'nın çalışmasında Tip I diabette APGAR <7'nin altında olma oranı %3,9 olarak bulunmuştur (87). Çalışmamızda Tip I grubunda yeni doğan APGAR 7'nin altında olma oranı yüksek bulunmasının nedeninin, bu grupta hasta sayısının az olması ve bahsedilen tek hastanın 41 yaşında olması ve preeklampsi nedeni ile erken doğum yapmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tutki Gasim 'in çalışmasında da GDM'li hastalarda APGAR 7'inin altında %3,2 oranında bulunmuştur (80). Yang ve ark.'nın çalışmasında BGT'li gebelerde APGAR<7 oranı 1,9 olarak tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda GDM ve BGT grubunda APGAR< 7 oranı da literatürü desteklemektedir.(80,89)

Çalışmamızda bebeklerin Yeni Doğan Yoğun Bakıma yatışlarına göre yapılan değerlendirmede; Tip I grubunda (%27,3), Tip II grubunda (%13,6), GDM grubunda (%8,1), BGT grubunda (%4,7) şeklinde olup, Tip I grubundaki

oran diğer gruplara nazaran daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Murphy HR ve ark.'nın çalışmasına bakıldığında yeni doğana yatış, Tip I grupta (%43),Tip II grupta (%29) olarak bulunmuştur. (84) Nicoline ve ark. çalışmasında ise Tip I grubunda %30 bulunmuş.(99) Katharına ve ark. çalışmasında Tip II DM'li hastaların bebeklerinde yeni doğan oğun bakıma yatış oranı%9,8 olarak bulunmuş.(95) Literatüre bakıldığında GDM'li hastaların bebeklerinde yeni doğan yoğun bakımda yatış (%8,2) olarak bulunmuştur (80).Bizim çalışmamızda ise %8,1 olarak saptanmıştir. Bizim çalışmamızda sonuçlar literaturla benzer bulunmuş.

Diyabetik gebeliklerdeki en korkulan komplikasyon, ileri gebelik haftalarında bebeğin anne karnında açıklanamayan ölümüdür. Bizim çalışma gruplarımızda toplam 2 ölü doğum görülmüştür. Bunların 1 (%9,1) tanesi Tip I, diğeri ise (%0,8) GDM grubundadır. Tip I diabetli hastalarda ölü doğumda Murphy ve ark.'nın çalışmasında %2,0 tespit edilmiştir (84). Çalışmamızda Tip I grupta ölü doğum oranının yüksek bulunma nedeni hasta sayısının az olmasıdır. Tutki Gasim'in çalışmasında GDM'li grupta ölü doğum yüzdesi %1,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda GDM grubunda ölü doğum oranı literatürle benzer bulunmuştur.(80)

Genel populasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler, özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diabetik gebeliklerdeki önemli bir perinatal ölüm nedenidir (49). Çalışmamızda konjenital anomali oranları Tip I grubunda (%9,1), Tip II grubunda (%9,0), GDM grubunda (%1,6) ve BGT grubunda (%0) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır.(p:0,06) Tip I grubunda bir kardiak anomali, Tip II grubunda bir kardiak anomali ve bir diafragmatik herni tespit edilmiştir. GDM grubunda tespit edilen anomali ise özofagus atrezidir. Literatürde fetal konjenital anomali Tip I DM'da %8,6 oranında saptanmış olup (84), bizim çalışmamızda Tip I DM 'da %9 oranında görüldüğü saptanmıştır. Kristin M ve ark.'nın çalışmasında Tip II diabeti olan gebelerde konjenital anomali oranı %9,4 tespit edilmiştir (93). Tutki Gasim'in yaptığı çalışmada, GDM grubunda

konjenital anomali oranı %1,4 bulunmuştur (80). Çalışmamızda konjenital anomali oranı literaturla benzer bulunmuştur .

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçların daha önce yapılan literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmaların konuya daha açıklık getireceği inancındayız.

6. S0NUÇ

Retrospektif çalışmanın sonucunda hastanemizde gebe izleme poliklinikleri, doğumhane ve perinatoloji servisinde takip ve tedavi edilen ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilen Tip I, Tip II, GDM ve BGT'li hastaların feto-maternal sonuçları şunlardır:

Çalışmamızın sonucunda gruplar arasında :

- Tip I diyabetli gebelerde; polihidroamnioz, ölü doğum, APGAR<7, İUGR, gebelikte hipertansyon,preeklamsi,konjenital anomali,makrozomi, yeni doğanda yatış görülme sıklığının diğer gruplara göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre erken doğum ve preterm premature rupture of membran oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu

.

Sonuçlarımızı literatürdeki bulgularla karşılaştırdığımızda:

- Tüm gruplarda PPROM ve makrozomi oranı; GDM grubunda preeklampsi oranı; Tip II, GDM ve BGT grubunda İUGR oranı; **daha düşük** bulundu.

- Tüm grublarda erken doğum oranı; Tip I grubunda, Tip I grubunda polihidramniyoz oranı; Tip I grubunda, Tip II ve GDM grubunda sezaryen ile doğum ;GDM grubunda ölü doğum oranı literatürle **benzer** bulundu

- GDM grubunda polihidroamniyoz ;Tip I grubunda ölü doğum;Tip I grubunda APGAR < 7 literatürdan **yüksek** bulundu

.

Sonuç olarak Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre erken doğum ve preterm premature rupture of membran oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.Gebeler diabet açısından erken haftalarında taranarak takip ve tedavi edilmeli, mümkünse antenatal takip; endokrinolog, diyetisyen ve kadın doğum uzmanından oluşan bir ekiple tedavi edilmeli. Daha verimli bulgulara ulaşmak için daha büyük hasta sayısına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Değişik düzeylerde glikoz intoleransının gebelikte birtakım sorunlara yol açtığı, fetal, maternal ve neonatal komplikasyonları artırdığı bilinmektedir. Biz bu çalışmada; hastanemizde gebelik ve diyabeti olan hastaların feto-maternal sonuçlarını çıkarıp, takip ve tedavi protokollerimizin etkinliğini araştırmayı hedefledik. Hastanemizde 2007-2011 yılları arasında antenatal takip, poliklinik ve doğum servisinde takip edilen Diabetes Mellitus, Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz İntoleransı bulunan 200 gebe araştırdık.

Poliklinikte tüm gebelere 24-28'nci haftalarda 50 gr glukoz taraması yapılmıştır. 50 gr glukoz taraması için eşik değer 140 mg/dl olarak belirlenmiştir. Eşik değerin üzerinde sonucu olan hastalara 100 gr OGTT planlanmıştır. Buna göre 100 gr glukoz yüklemesini takiben 0.,1.,2.,3. saatlerde dört defa kan alınarak glukoz değeri izlenmiştir. Değerlendirmede Carpenter ve Coustan kriterleri kullanılmıştır. (açlık>95mg/dl, 1.saat>180mg/dl, 2.saat>150 mg/dl, 3.saat>140 mg/dl).

Hastanede GDM grubundaki tüm gebelere yatışlı izlem sırasında diyetisyen konsultasyonu sonrası uygun diabetik gebe diyeti verilmiş, AKŞ >105 mg/dl olanlar ve 1'inci saat TKŞ >140 mg/dl olanlara insülin tedavisi başlanmıştır.

GDM grubu, gebelik öncesinde diabet öyküsü olmayan herhangi bir nedenle yapılan 100 gr OGTT'de en az iki değer yüksekliği veya 50 gr taramada sonuç 200 mg/dl üzerinde olan hastalardan oluşturuldu. Bozulmuş glukoz tolerans (BGT) grubu ise gebelik öncesinde diabeti olmayan ve 100 gr OGTT sonucunda tek değer pozitifliği olan hastalardan ve ya 75 gr OGTT'de 2.saat 200 <KŞ >140 ,126<AKŞ>100 olanlardan oluşturuldu.

Tip I grupta 11 hasta, Tip II grupta 22 hasta, GDM grubunda 124 hasta, BGT grubunda 43 hastanın maternal ve perinatal sonuçları tespit ettik (yaş, preeklampsi, makrozomi, polihidroamniyoz, erken doğum, PPROM,

IUGR, gebelikte hipertansyon, abortus öyküsünün varlığı, sezaryen ile doğum oranı, 5.dakika Apgar skoru<7 oranı, ölü doğum oranı, kojenital anomali oranı, yenidoğan yoğun bakıma yatış oranı) . Bulguları tablo ve grafik şeklinde gösterdik. Alınan bulguları literatürdeki mevcut bilgilerle kıyaslayarak, takip ve tedavi protokollerimizin etkinliğini araştırdık.

Pregestasyonel diyabetli gebelerde yaş, konjenital anomali, preeklamsi oranına ilişkin değişkenler GDM ve BGT'li hastalara oranla yüksek bulundu. Tip I diyabetli gebelerde; polihidroamnioz, ölü doğum, 5'nci dakika Apgar skoru< 7'nin oranı, İUGR, gebelikte hipertansyon, yeni doğanda yatış görülme oranı diğer gruplara göreceli olarak daha yüksek bulundu. PPROM, erken doğum pregestasiyonal diabette yüksek olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı (p:0,02) bulundu.

Çalışmamızın sonucunda gruplar arasında :

- Tip I diyabetli gebelerde; polihidroamnioz, ölü doğum, APGAR<7, İUGR, gebelikte hipertansyon,preeklamsi,konjenital anomali,makrozomi, yeni doğanda yatış görülme sıklığının diğer gruplara göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre erken doğum ve preterm premature rupture of membran oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu

Sonuçlarımızı literatürdeki bulgularla karşılaştırdığımızda:

- Tüm gruplarda PPROM ve makrozomi oranı; GDM grubunda preeklampsi oranı; Tip II, GDM ve BGT grubunda İUGR oranı; **daha düşük** bulundu.

- Tüm grublarda erken doğum oranı; Tip I grubunda, Tip I grubunda polihidramniyoz oranı; Tip I grubunda, Tip II ve GDM grubunda sezaryen ile doğum ;GDM grubunda ölü doğum oranı literatürle **benzer** bulundu

- GDM grubunda polihidroamniyoz ;Tip I grubunda ölü doğum;Tip I grubunda APGAR < 7 literatürdan **yüksek** bulundu

Sonuç olarak Tip I diabetes mellituslu gebelerde BGT grubundaki gebelere göre erken doğum ve preterm premature rupture of membran oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.Gebeler diabet açısından erken haftalarında taranarak takip ve tedavi edilmeli, mümkünse antenatal takip; endokrinolog, diyetisyen ve kadın doğum uzmanından oluşan bir ekiple tedavi edilmeli. Daha verimli bulgulara ulaşmak için daha büyük hasta sayısına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

.

SUMMARY

Glucose intolerance in pregnancy is known to increase fetal, maternal and neonatal complications. In this study, we aimed to evaluate our follow-up and treatment protocols in pregnant patients with diabetes by evaluating their feto-maternal results. 200 pregnant patients who were followed between 2007-2011 due to diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus and impaired gluso tolerance were reassessed.

Between 24-28 gestational weeks all the pregnant women had 50 g glucose screening test. Cut-off value for 50 g glucose screening test is defined as 140 mg/dL. For values above the cut-off point 100 g glucose test is planned. Following the oral administration of 100 g glucose, blood samples are taken at 0., 1., 2., 3. hours to monitorise blood glucose levels. Carpenter and Couston criterias usd in the evaluation (fasting>95 mg/dL, 1 hour>180mg/dL, 2 hour>150 mg/dL, 3 hour>140 mg/dL).

In GDM population all the patients were hospitalised and consultated with dietitian after this procedure they took diabetic meal. Patients whom fasting glucose levels higher than 105 mg/d or first hour postprandial glucose levels higher than 140mg/dL took insulin regimen.

GDM group selection criteria were no history of diabetes mellitus before pregnancy and two values in 100 g OGTT were higher than cut-off values or plasma glucose levels higher than 200 mg/dL in 50 g OGTT. Patients who have no history of diabetes mellitus before pregnancy and have one high value at 100 g OGTT were classified as impaired glucose tolerance grup.

In type I diabetes grup 11 patient, type II diabetes grup 22 patient, GDM grup 124 patient and impaired glucose tolerance grup were consist of 43 patient. Maternal and perinatal outcomes of these four grup were compared. Outcome criterias were; preeclampsia development, macrosomia,

polihidramnios, preterm labor, PPROM, IUGR, gestational hypertension, cesarean section for birth, 5 minute APGAR score <7, stillbirth, conjenital fetal anomaly rate, neonatal intensive care unit admission. We represent our findings with graphs and tables. By comparing our findings with literature we investigated the efficacy of our follow-up and treatment protocols.

Patient with pregestational diabetes have more conjenital anomaly and preeclampsia rate than patients with GDM and impaired glucose tolerance. In type I diabetic patients; polihidramnios, stillbirth, %min APGAR score<7, IUGR, gestational hypertension and neonatal intensive care unit admission found to be higher than the other groups. PPROM and preterm labor found more common in pregestational diabetes group and this is statistically significant (p=0,002).

When we compare our results with literature;

In all groups, PPROM , macrosomia rate in pregestational group, preeclampsia rate in Type I and GDM group, IUGR rate in GDM, Type II DM and impaired glucose tolerance test group were lower than the literature.

Preterm labor rate in Type I, Type II and GDM group, polihidramnios rate in Type I, Type II and impaired glucose tolerance group, cesarean section rate in Type I, Type II and GDM group were same with literature.

As a result of our study groups:

- Type I diabetes in pregnant women ,polyhydroamnios, stillbirth, Apgar <7, IUGR, hypertension in pregnancy, congenital anomalies, variables on the rate of pre-eclampsia, macrosomia, other groups in the incidence of newborn hospitalization evil eye, were relatively high.

- PPROM, premature birth,rate in Type I diabetes is higher than IGTT group and this difference groups was statistically significant.

Consequently, preterm labor and preterm premature rupture of membranes rate were found higher in Type I diabetes group in contrast with IGTT group and this was statistically significant. Pregnancies, should be screening in early weeks for follow up and treatment in terms of diabetes,if possible antenatal follow-up and treatment should be made by a group of endocrinologist, nutritionist and obstetrician. We think that for more efficient findigs the number of patients should be more in this study.

KAYNAKLAR

1. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):751-3. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182310cc3.

2. Hollingworth DR, Moore TR, Diabetes in Pregnancy, in Maternal-Feta Medicine- Principles and Practice. Creasy RK, Resnik R. Co 4th ed.,N J. Philadelphia, 1999:964-95

3. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; Saudi Med J, 23(4): 373-8,2002

4. Satman I, Yılmaz T., Şengül A, Salman S, Salman F, Uygır S. et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes Care 2002;25: 1551-1556.

5. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2010;33,suppl.1,62-69

6. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay İR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med. 1994 Apr;11(3):299- 303

7. Japan and Pittsburgh Childhood Diabetes Research Groups. Coma at onset of young insulin-dependent diabetes in Japan: the result of a nationwide survey. Diabetes 1985; 34: 1241-46.

8. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996 Jul;45(7):926-33.

9. McLarty DG, Athaide I, Bottazzo GF, Swai AM, Alberti KG. Islet cell

antibodies are not specifically associated with insulin-dependent diabetes in Tanzanian Africans. Diabetes Res Clin Pract. 1990 Jul;9(3):219-24.

10. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care. 1992 Mar; 15(3):318-68.

11. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. Diabetes. 1993 Mar;42(3):405-10.

12. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. Diabetes Care. 1992 Feb;15(2):232-52.

13. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997.Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B1-167

14. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes AssociationDiabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1:S67-74.

15. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitusDiabetes Metab Rev. 1996;12(4):275-85.

16. JärveläIY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. Diabetes Care. 2006;29(3):607-12

17. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler A.Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2342-8

18. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2342-8

19. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol. 2002;100(5 Pt 1):925-30

20. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of of Diabetes Mellitus: Diabetes Care, Volume 20, No 7; 1997

21. Metin A, Göksün A.. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları. 2.baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331,2003

22. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005

23. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange:567-618, 2001

24. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Chemey, Lauren Nathan eds. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th. Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies:326-337,2003

25. Carpenter MW, Coustan DR, Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982 Dec l;144(7);768-73

26. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. Clinical Obstet Gynecol 2000;43:99-105

27. Berkus MD, Stem MP, Mitchell BD, Langer O, Relationship between glucose levels and insulin secreation during a glucose challenge test. Am J Obstetr Gynecol. 1990 Dec; 163 (6 Ptl):1818-22

28. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197,1997

29. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. Diabetes. 1991 Dec;40 Suppl 2:83-8.

30. Kuhl C: Insulin secrection and Insulin resistance in pregnancy in GDM. Diabetes 40 (suppl 2): 18-24,1991

31. Thomas RM. Diabetes in pregnancy, in: Creasy R, Resnik R (eds): Maternal Fetal Medicine, Saunders Comp. Philadelphia, 934-978, 1994.

32. Catalano PM, Tyzbir ED. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infussion in normal pregnant women Am J Obstet Gynec 1992 Oct;167(4 Ptl):913-9

33. Landon MB, Gabbe SG, Sachs L.management of Diabetes Mellitus and pregnancy: a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. Obstet Gynec 1990 Apr;75(4):635-40

34. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadm Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006

35. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.

36. Donald S. Fong, Lloyd A; Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 27:84-87, 2004

37. Selby JV, FitzSimmons SC, Newman JM, Katz PP, Sepe S, Showstack J. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. JAMA. 1990 Apr 11;263(14): 1954-60.

38. Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. Am J Perinatol. 1993 Jul;10(4):330-3.

39. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. 1995 Jun;12(6):494-9.

40. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Lancet 1995 Jul 15;346(8968):157-61.

41. Gamer PR, Dalton ME. Preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1990 aug;163(2):505-8

42. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely: Hypertension in Pregnancy. A manifest of the insiilin resistance syndrome? Hypertension 37:232-239, 2001

43. Cullen MT, Reece EA et al; The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. Am J Perinatol 1996 Oct;13(7):449-51

44. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. Am J Obstet Gynecol 2000 Apr;182(4):901-4.

45. Cousins 1, Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. Obstet Gynecol Surv 1987 Mar;42(3): 140-9

46. Mimouni F, Siddigi TA, Berk MA. High spontaneous premature labor rate in IDDM pregnant women: an association with poor glicemic

control and urogenital infection. Obstet Gynecol 1988 Aug;2(72): 175-80

47. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004

48. Gamer PR: Type 1 diabetes and pregnancy. Correspondence. Lancet 1995 Oct 7;346(8980):966-7

49. Salvesen Dr, Brudenel MJ, Nicolaides KH. Fetal polycthemia and trombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Am J Obstet Gynec 1992 Apr 166(4): 1287-93

50. Landon MB, Gabbe SG. Fetal surveillance and timing of delivery in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996 Mar; 23(1): 109-23.

51. Centers for Disease Control and Prevention: Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin dependent diabetes. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990;39:363.-5

52. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia- maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol. 1985 Aug;66(2): 158-61

53. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. Pediatr Res. 1985 Mar;19(3):253-67.

54. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. Am J Obstet Gynecol. 1990 Sep;163(3):898-903

55. Moore TR: A comprassion of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002 Apr;186(4):641-50

56. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed.philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 162-182,2002

57. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx: Fetal cardiac performance in uncomplicated and well controlled maternal type l diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Apr;17(4):311-5

58. Jang HC, Cho NH et al. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of Maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. Diabetes care 1997;20:1582-1588 (Level II-2)

59. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Obstet Gynecol. 1997 Dec;90(6):869-73.

60. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Gestatinal diabetes and perinatal mortality rate. Am J Obstet Gynecol 1973; 116:901-904(Level II-2).

61. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2000 Jan; 17 (1):33-9.

62. Schwartz R,Terano K: Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. Seminars in perinatology 2000;24:120-135.

63. Joanne Chatfield: ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. American Family Physician 2001 Jul 1;64(1):169-70.

64. David K. Turok: Management of Gestational Diabetes Mellitus. American Family Physician 2003 Nov 1;68(9):1767-72.

65. Owen J, Phelan ST, Landon MB, Gabbe SG: Gestational diabetes survey. Am J Obstet Gynecol 172:615-620, 1995

66. G. Chodick, U. Elchalal,T. Sella,A. D. Heymann.:The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study,, Journal compilation 2010 Diabetes UK. Diabetic Medicine, 27, 779–785

67. Carr D, Utzschneider K, Hull R et al. Gestational diabetes mellitus increases therisk of cardiovascular disease in women with a family history of Type 2 diabetes. Diabetes Care 29, 2078–2083 (2006).

68. Shah B, Retnakaran R, Booth G. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. Diabetes Care 31(8), 1668–1669 (2008).

69. ''Gestational diabetes mellitus and risk of future maternal cardiovascular disease ‘'Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 8(12), 1639–1641 (2010)

70. Ultrasound Obstet Gynecol. ‘Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies.’2010 Sep;36(3):338-43. doi: 10.1002/uog.7676.

71. J Matern Fetal Med.’ A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels.’ J Matern Fetal Med. 2000 Jan-Feb;9(1):14-20.

72. Semin Reprod Endocrinol.‘Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus’1999;17(2):127-36.

73. Med Glas (Zenica). ‘Maternal and neonatal outcome of controlled gestational diabetes mellitus versus high risk group without gestational diabetes mellitus: a comparative study’2013 Feb;10(1):70-4.

74. Diabetes Care. ‘Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study.’2009 Nov;32(11):2005-9. doi: 10.2337/dc09-0656. Epub 2009 Aug 12.

75. Am J Perinatol.’ Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity’ 1993 Jul;10(4):330-3.

76. Am J Obstet Gynecol. ‘Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. 2000 Dec;183(6):1520-4.

77. Metzger BE, Couston DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-7.

78. Persson M,Norman M.Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study.2009 Nov; 32(11):2005-9.doi:10.2337/dc09-0656.Epub 2009 Aug 12.

79. Bodmer-Roy S,Morin L.’Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the İnternational Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria ‘Obstet. Gynecol. 2012 Oct;120(4):746-52

80. Tutki Gasin; Oman Medikal Journal ’’Gestational Diabetes Mellitus and Perinatal Outcomes in 220 Saudi Women’’ (2012).Vol.27,No.2:140-144

81. Knigt KM, Thornburg LL, Pressman EK. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with tiype 1 diabetic patients and nondiabetic controls.2012 Sep –Oct;57(9-10):397-404

82. Abdalrahman Almarzouki. A. Maternal and neonatal outcome of controlled gestational diabetes mellitus versus high risk group without gestational diabetes mellitus: a comparative study.2013 Feb;10(1):70-4

83. Gainor RE, Fitch C,Pollard C.Maternal diabetes and perinatal outcomes in West Virginia Medicaid enrollees.2006 Jan-Feb;102(1):314-6

84. Murphy HR, Steel SA. Obstetrik and perinatal outcomes in pregnancies complcated by Typ 1 and Typ 2 diabetes: influences of control, obesity and social disadvantage.2011 Sep;28(9):1060-7.doi:10.1111/j1464-5491.2011

85. Carolin A Crowther, F.'Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellituus on Pregnancy Outcomes'The New England Journal of Medicine 2005 Jun 16;352(24):2477-86. Epub 2005 Jun 12.

86. ROSEMARY C. TEMPLE, FRCP'Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 diabetes'dıabetes care, volume 29, number 8, 2006 Aug;29(8):1744-9.

87. Martına Persson, MD**,'** Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1Diabetic Pregnancies'DIABETES care, volume 32, number 11, november 2009 Nov;32(11):2005-9. doi: 10.2337/dc09-0656. Epub 2009 Aug 12.

88. Sibai BM' Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network' Am J Obstet Gynecol. 2000;183(6):1520-4

89. Xilin Yang, Bridget Hsu-Hage, Hong Zhang, et al: Women With Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy Have Siğnificantly Poor Pregnancy Outcome. Diabetes Care 25: 1619-1624,2002

90. Noraihan MN,:Comparison of maternal- fetal outcome in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance.J Obstet Gynecol Res 32:1:107,114, 2006 Feb;32(1):107-14.

91. A. Vambergue, MC. Nuttens, P Goeusse, et al: Pregnancy induced hypertension inwomen with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. European J of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 102(1):31-35, 2002

92. Willams Obstetrik El Kitabı Gebelik Komplikasyonları'Erken gebelik kayıpları'.yirminci baskı .2010,(1)sayfa :3-15

93. Kristin M. Knight, Eva K. 'Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index'' 2012 Jun;25(6):611-5. doi: 10.3109/14767058.2011.587059. Epub 2011 Jul 5.

94. The HAPO Study Cooperative Research Group* ''Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes'' n engl j med 358;19 www.nejm.org may 8, 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943

95. Katharına ko¨ ck, Florıan ko'' Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth'' (2010 Sep;23(9):1004-8. doi: 10.3109/14767050903551392.

96. Annunziata Lapolla Æ M. G. Dalfra` Æ R. Spezia'Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience'2008 Mar;45(1):61-6. doi: 10.1007/s00592-008-0024-0. Epub 2008 Jan 29

97. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infantmortality and childhood morbidity. N Engl J Med 1985;312: 82-90.

98. Walkinshaw SA’Dietary regulation for 'gestational diabetes'. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000070

99. Nicoline F. Callesen, Julie DammTreatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcomeJournal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Apr 2013, Vol. 26, No. 6, Pages 588-592