TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BİRİNCİ TRİMESTERDE HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT – INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) İNDEKSİ TAYİNİ İLE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS'UN PREDİKSİYONU

Dr. Yeliz GÜMÜŞ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cem Somer ATABEKOĞLU

ANKARA - 2012

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Yeliz GÜMÜŞ'ün tezi ile ilgili " Tez Değerlendirme Jürisi " raporu: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 05.06.2012 tarihli ve B.30.2.ANK.0.20.71.01.900 / 12375 sayılı yazısı üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Yeliz GÜMÜŞ'ün ***"Birinci Trimesterde Homeostasis Model Assessment-İnsulin Resistance (HOMA-IR) İndeksi Tayini ile Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Prediksiyonu"*** konulu tezin sözlü savunması 08.06.2012 tarihinde öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine açık bir toplantıda gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Cem ATABEKOĞLU, Prof.Dr.Acar KOÇ ve Prof.Dr.Bülent BERKER'den oluşan Tez Değerlendirme Jürisi anılan toplantıyı takiben bir araya gelmiş ve adayın tezini incelemiştir. Tezin kabul edilmesine oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Cem ATABEKOĞLU Prof.Dr.Acar KOÇ Prof.Dr.Bülent BERKER

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımın her aşamasında bana katkıda bulunan, hastalığıyla mücadele ederken bile yardımcı olup, desteğini bana hissettiren, son ana kadar ilgisini esirgemeyen ilim ve bilim konusundaki uğraşları ve hem meslek yaşamıyla, hem de insanlık olarak bize cok büyük katkı sağlamış olup, son anda acı bir şekilde aramızdan ayrılan rahmetli hocam Prof. Dr. Lügen Cengiz'e, tez danışmanım Prof. Dr. Cem S. Atabekoğlu'na, eğitim hayatımın her aşamasında bana destek olan aileme, katkı sağlamış olan tüm mesai arkadaşlarıma ve Tıpta Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana destek olan, sabır ve özveriyle deneyimlerini paylaşan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Yeliz Gümüş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tanım 3
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Prevalans Ve Risk Faktörleri 3
2.4. Sınıflandırma 4
2.4.1. Aşikar Diyabet 7
2.4.2. Gestasyonel Diyabet 7
2.5. Tarama ve Tanı Testleri 8
2.5.1. İki Aşamalı Yaklaşım 10
2.5.2. Tek Aşamalı Yaklaşım 10
2.5.3. Tanı 11
2.5.3.1. Oral Glikoz Tolerans Testi 11
2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Etkileri 12
2.6.1. Maternal Etkileri 12
2.6.2. Fetal Etkileri 12
2.7. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Erken Prediksiyonu 14
2.7.1. İnsülin Rezistansı 14
2.7.2. İnsülin Rezistansı'nın Ölçülmesi 15
2.7.2.1. İndirekt Metotlar 15
2.7.2.2. Direkt Metotlar 15

2.7.3 Homeostasis Model Assessment (HOMA) 16
2.7.3.1. HOMA-IR İndeksi 16
2.7.3.2. HOMA-IR ve Oral Glikoz Tolerans Testi 16
2.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Yönetimi 17
2.8.1. Diyet 17
2.8.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz 18
2.8.3. Oral Hipoglisemik Ajanlar ve İnsülin 18
2.8.4. Fetal Durumun Takibi 22
2.8.5. Doğumun Zamanlaması ve Şekli 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Hastaların Seçimi 24
3.2. Kan Örneklerinin Alınması 24
3.3. Açlık Kan Şekeri ve Açlık İnsülin Düzeylerinin Ölçümü 25
3.4. 75 g ile Oral Glikoz Tolerans Testi 25
3.5. HOMA-IR ("Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance") İndeksinin Hesaplanması 25
3.6. İstatistiksel Değerlendirme 26
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 45
ÖZET 47
SUMMARY 49
KAYNAKLAR 51
EKLER 70
EK-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG : American College Of Obstetricians and Gynecologists

ADA : American Diabetes Association

ADIPS : Australasian Diabetes in Pregnancy Society

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

β- hCG : β-Human Chorionic Gonadotropin

BMI : Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

CRP : C-Reactive Protein

DM : Diabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT : Glucose Transporter (Glikoz Taşıyıcı)

hPL : Human Placental Lactogen

IADPSG : International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

IDF : International Diabetes Federation

IRS-1 : Insulin Receptor – Substrate – 1

LGA : Large for Gestational Age

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

OR : Odds Ratio

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein – A

SHBG : Sex Hormone – Binding Globulin

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TKŞ : Tokluk Kan Şekeri

TNF-α : Tumor Necrosis Factor – α

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.1 : Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması 5

Tablo 1.2 : 1986-1994 Döneminde Gebelikte Diyabet İçin Kullanılan Sınıflandırma Şeması 6

Tablo 1.3 : 5.Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: GDM'un Saptanmasında Risk Değerlendirmesine Dayalı Tavsiye Edilen Tarama Stratejisi 9

Tablo 4.1 : Hastaların Özellikleri 27

Tablo 4.2 : HOMA-IR indeksinin Hastaların Diğer Parametreleri İle Korelasyonu 28

Tablo 4.3 : Carpenter ve Coustan Kriterlerine Göre GDM Tanısı Alan Hastaların Özellikleri 29

Tablo 4.4 : Carpenter ve Coustan Kriterlerine Göre "Normal" ve GDM Tanısı Almış Olan Hastaların Verileri 30

Tablo 4.5 : IADPSG Önerilerine Göre "Normal" ve GDM Tanısı Almış Olan Hastaların Verileri 31

Tablo 4.6 : 2.065 HOMA-IR İndeksi "Cut – Off" Değerine Göre ve Carpenter ve Coustan ve IADPSG Kriterleri Işığında İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları 32

Tablo 5.1 : IADPSG Tarafından Önerilen GDM ve Gebelikte Aşikar Diyabet Tanı Kriterleri 36

1-GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanı alan glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gebelik sonrasında, 10 yıl içinde hastalarda %70'e varan oranlarda tip 2 diyabet gelişme riski mevcuttur (1).

GDM prevalansı popülasyondaki diyabet riskine ve kullanılan tanı kriterlerine göre % 3-15 arasında değişmektedir. Türkiye'de retrospektif olarak yapılan bir çalışmada prevalansı % 3.1 olarak rapor edilmiştir (2). Neonatal dönemde makrozomi ve hipoglisemi gibi problemlere neden olabilirken, uzun dönemde artmış diyabet riski ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir (3).

GDM riski popülasyona ait tip 2 diyabet riski ile paralel seyretmektedir. Son 10 yılda GDM prevalansına yönelik olarak yapılan 10 çalışmanın 8'inde GDM prevalansının artmakta olduğu belirtilmektedir. GDM tanısında 1998 yılındaki 4.International Workshop Konferansında önerilen Carpenter & Coustan (C&C) kriterlerinin kullanılması ve National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerinin terk edilmesi, tanı için kullanılan eşik değerleri aşağıya çekerek GDM tanısının ve prevalansının artmasına neden olmuştur (4).

GDM risk faktörleri bir sonraki gebelikte devam ettiğinden veya artış gösterdiğinden, daha önce GDM tanısı almış olan bir kadının sonraki gebeliğinde GDM tekrarlama olasılığı oldukça yüksektir (% 35-70). GDM tekrarladığı takdirde daha çok insülin ihtiyacı ortaya çıkmakta, daha erken tanı almakta, hastaneye başvuru oranı artmakta, makrozomiye daha sık rastlanmaktadır (5).

75g ve 100g ile yapılan oral glikoz tolerans testleri (OGTT), 24 – 28. haftalarda uygulanan ve tarama testi olarak kullanılabilirliği halen tartışmalı testlerdir ve bazı olgular testi tolere etmekte zorlanabilmektedir. Araştırmalar gebeliğin 24. haftasından önce, uygulama zorluklarını da dışlayarak, GDM tanısının mümkün olup olmadığı yönündedir. Bu nedenle ilk trimesterde insülin seviyeleri ve insülin rezistansı hesaplamaları ön plana çıkmaktadır. Kısa ve uzun vadeli ilave sorunların engellenmesi amacı ile çoğunlukla 24-30. haftalarda uygulanan farklı tarama yöntemleri kullanılmaktadır, ancak yönetimde yapılabilecek düzenlemeler açısından yeterli zaman

olanağı tanımamaktadır (6). Daha erken gebelik haftalarında kullanılabilecek GDM belirteçlerine dönük araştırmaların temeli buna dayanmaktadır (7).

Çalışmamızda antenatal takip için gelen gebelerin, ilk trimesterde gestasyonel diyabet taramasına yönelik ”homeostasis model assessment –insulin resistance index”(HOMA-IR indeksi) değerleri saptanarak, 24-28. haftalarda yapılacak konvansiyonel 75 gram OGTT ile konulacak GDM tanıları karşılaştırılmaktadır. Yaygın bir sağlık sorunu olan ve maternal-fetal komplikasyonları sebebiyle önem arzeden gestasyonel diabetes mellitus'un erken prediksiyonu ve erken dönemde alınacak önlemlerle olası maternal ve fetal komplikasyonların engellenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransıdır. Gebelik sırasında ortaya çıkan bu durum GDM olabileceği gibi, daha önce tanı almamış tip 2 DM veya latent evredeki tip 1 DM da olabilir (GDM'lu gebelerin % 10'unda pankreatik ada hücrelerine karşı antikor saptanmıştır) (8).

2.2. Epidemiyoji

Amerikan verilerine göre, ırksal farklılıklarla birlikte, prevalansı % 1.4 - 14 arasındadır. Tüm toplumlarda prevalansı ortalama % 2-5 arasında değişmektedir (9-10).

Diyabet prevalansı etnik gruplar ve coğrafi bölgelere göre geniş farklılıklar göstermektedir; en düşük (% 2.4) Afrika'da ve en yüksek (sırasıyla, % 7.8 ve % 7.9) Avrupa ve Güney Amerika'da ortaya çıkmaktadır (11). 1995'teki global hasta sayısı tahmini 135 milyon olup, 2025 yılı için 300 milyon olarak öngörülmektedir (12). Dünyada en sık görülen diyabet tip 2 DM'tur. Prevalansındaki artışa ek olarak, tip 2 DM çocukları da içerecek şekilde daha genç popülasyonda prezante olmaktadır. USA'nın bir bölümünde adolesanlardaki yeni DM vakalarının % 39'u tip 2 DM'tur (13). Japonya'da yeni tanı konulan tip 2 DM vakaları çocukluk ve adolesan dönemindeki tip 1 diabetlilerden sayıca daha fazladır (14).

2.3. GDM'un Prevalans ve Risk Faktörleri

GDM prevalansı % 2-14 arasında değişmektedir. Etnik gruplara bağlı olarak önemli oranda değişiklikler gösterir (15). Karakteristik olarak prevalansı arka plandaki tip 2 DM prevalansının yansımasıdır. GDM prevalans ve insidansındaki artış yeni yayınlarda da ortaya konmaktadır (16).

GDM için en yüksek risk faktörü yaştır. Prospektif çalışmalarda 25 yaşından sonra her yıl GDM riskinin % 4 kadar arttığı vurgulanmaktadır. 21 yaşından küçük kadınlarda % 1'den az, 21-30 yaş arası kadınlarda % 2'den az ve 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda ise % 8-14 oranında görülür.

Aile öyküsü de diğer önemli bir risk faktörüdür. Ağırlıklı olarak babadan kalıtılan tip 1 DM'un aksine, burada maternal kalıtım daha güçlüdür (17). Bu erken gelişim intrauterin çevrenin önemine bağlı olabilir (18).

Obezite de önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), ("Body mass index",BMI) 30 kg/m² ve daha fazla olan kadınlardaki görülme sıklığı, aynı indeksin 20 kg/m² veya daha düşük olduğu kadınlardakine kıyasla, 3 kat daha fazladır (19).

Kötü obstetrik öykü ve makrozomik doğum hikayesinin olması da GDM'lu kadınların daha küçük bir yüzdesini oluşturmakta ve bu hastalarda önceki gebeliklerinde tanı konulamamış GDM'un varlığı, çoğunlukla, düşünülmektedir (20) .

İlk prenatal vizitte glikozüri, polikistik over sendromu, glikokortikoid kullanımı, kronik hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon da risk faktörleri arasında sayılabilir.

2.4. Sınıflandırma

Günümüzde diyabet içerdiği patogenik süreçlere göre tanımlanmaktadır (Tablo 1-1) (21). Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğiyle karakterizeyken, tip2 DM'ta bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci söz konusudur. İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) terimleri artık kullanılmamaktadır. β hücre yıkımı, çoğunlukla, 30 yaşından önce başlar, fakat etkilenmiş bireylerin % 5-10'da başlangıç 30 yaşından sonradır. Tip 2 DM yaygın olarak ileri yaşta ortaya çıksa da, obez adolesanlarda da görülebilir. Tip 2 DM'un, özellikle genç yaş gruplarında prevalansının artmış olması, birçok gebeliğin bununla komplike olmasına zemin hazırlamaktadır (16). GDM saptanan çoğu gebede önceden var olan, fakat tanısı konulamamış tip 2 DM saptanmıştır (22). Gerçekten de gebeliği komplike eden diyabet insidansı 1989 ile 2004 yılları arasında yaklaşık olarak % 40 oranında artmıştır (23).

Tablo 1.1: Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması

I. Tip 1: β hücrelerin harabiyeti, genellikle mutlak insülin yetersizliği
   A. İmmünolojik nedenler
   B. İdyopatik
II. Tip 2: Belirgin insülin direnci ile belirgin insülin sekresyon defekti ile birlikte insülin direnci arasında değişmektedir.
III. Diğer tipleri:
   A. β hücre fonksiyonunun genetik mutasyonları
   B. İnsülin etkisinin genetik bozuklukları
   C. Genetik sendromlar – örn. Down, Klinefelter, Turner
   D. Ekzokrin pankreas hastalıkları – örn. pankreatitis, kistik fibrozis
   E. Endokrinopatiler- örn. Cushing sendromu, feokromositoma, diğerleri
   F. İlaç veya kimyasal maddeye bağlı – örn. glikokortikoidler, tiazidler, β adrenerjik agonistler, diğerleri
   G. İnfeksiyonlar – konjenital rubella, CMV, Coxsackie virüsü
IV. Gestasyonel diyabet (GDM)

Gebelikten önce diyabeti olan grup **pregestasyonel** veya **belirgin diyabet**; gebelik sırasında tanı konulanlar da **gestasyonel diyabet** olmak üzere iki gruba ayrılır. Birleşik Devletlerde beyaz kadınlarla kıyaslandığında, Afro- Amerikan, Kızılderili, Asya ve İspanyol kökenli kadınlarda gestasyonel diyabet riski oldukça yüksektir (24).

Birçok eski terimin kullanılmaya devam edilmesi nedeniyle son 20 yılda gebelik sırasındaki diyabet sınıflamasının gelişimini tanımlamak önemlidir. Örneğin, en yaygın kullanılan sınıflama White tarafından 1949'da oluşturulmuştur. Günümüzde birçok literatür bu eski sınıflamaya ait verilerden bahsettiği için Tablo 1-2'de, 1986'da Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) tarafından önerilen sınıflamalardan bir tanesi gösterilmiştir.

Tablo 1.2: 1986-1994 Döneminde Gebelikte Diyabet İçin Kullanılan Sınıflandırma Şeması

		Plazma glikoz düzeyi		
Klas	Başlangıç	Açlık	2.saat postprandial	Tedavi
A_1	Gestasyonel	< 105 mg/dL	< 120 mg/dL	Diyet
A_2	Gestasyonel	> 105 mg/dL	> 120 mg/dL	İnsülin
Klas	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 bir yaş	Belirsiz	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi bir yaş	Belirsiz	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi bir yaş	Belirsiz	Kalp	İnsülin

* Gebelikte tanısı konduğunda 20. haftadan önce proteinüri düzeyi ≥ 500 mg/24 saat

1986'daki sınıflamada gestasyonel diyabet tanısı alanlar iki gruba ayrılıyordu. Açlık hiperglisemisi 105 mg/dL veya daha fazla olanlar A_2 grubundaydı. Gestasyonel diyabeti olan kadınların yaklaşık % 15'de açlık hiperglisemisi saptanır (25).

Diyabet gebelikte pregestasyonel diyabet veya gestasyonel diyabet olarak tanımlanır. Pregestasyonel diyabetli kadınların birçoğu tip 1 DM veya gebelik öncesinde de tip 2 DM olan kadınlardan oluşur. Pregestasyonel diyabetin daha az bir kısmı kistik fibrozis gibi patolojilere sekonder oluşan monogenetik ve mitokondrial hastalıkları içerir. GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanısı ilk kez gebelikte konulmuş olan bozulmuş glikoz toleransıdır ve günümüzde antenatal popülasyonun % 2 -5'ini etkilemektedir (26).

1991 – 1995 yılları arasında Parkland Hastanesinde doğum yapan 1190 gebe incelenmiştir. 24. haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan gebelerin perinatal

sonuçlarının aşikar diyabeti olan kadınlarla benzer olduğu saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda da aynı doğrultuda olan sonuçlar rapor edilmiştir (27, 28).

2.4.1. Aşikar Diyabet

Herhangi bir zamanda ölçüldüğünde plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL'nin üzerinde olup, ek olarak polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik bulgu ve belirtileri olan veya açlık glikoz düzeyi 125 mg/dL'nin üzerinde olan kadınlar Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) tarafından (2004) aşikar diyabet olarak tanımlanmaktadır.

İlk prenatal vizitte aşikar diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığıyla konulabilir:

Açlık kan şekeri > 126 mg/dL

HbA_{1C} > % 6.5

Rastgele plazma glikozu > 200mg/dL

Bu değerlerin eşik olarak seçilmelerinin nedeni, koroner arter hastalığı, retinopati ve vasküler patolojilerin gelişimiyle korele olmalarıdır. Erken gebelikte aşikar diyabet fetüste konjenital anomali ve diyabete bağlı nefropati, retinopati gibi komplikasyonların risklerini arttırdığından önem taşımaktadır (29). Hipergliseminin erken tanı ve tedavisi bu riskleri azaltabilmektedir.

2.4.2. Gestasyonel Diyabet

- 24 – 28. gebelik haftalarında 75g ile 2 saatlik OGTT:

  -Açlık plazma glikozu ≥ 95mg/dL (< 126 mg/dL)
  -1.saat ≥ 180 mg/dL
  -2.saat ≥ 155 mg/dL

değerlerinin iki tanesine ulaşılmış veya aşılmış ise tanı GDM'tur.

Perinatal birçok olumsuz sonuç gestasyonel diyabetle ilişki göstermektedir (30,31).

Maternal hiperglisemi organogenez sırasında prezante olursa konjenital anomali ve düşük riski artmaktadır. İnfant için de potansiyel uzun dönem sorunlarına neden olmaktadır; obezite, çocukluk çağında diyabet ve gross motor fonksiyonlarında bozulma, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bunlardan bazılarıdır (32,33).

2.5. Tarama ve Tanı Testleri

40 yıldan uzun süredir devam eden araştırmalara karşın, gestasyonel diyabetin taranmasına ilişkin optimal yaklaşım açısından görüş birliği yoktur. Evrensel mi, yoksa seçilmiş taramanın mı kullanılması gerektiği ve gestasyonel diyabet riski olan kadınları tanımlamak için hangi 50 g'lık glikoz testi eşiğinin daha iyi olduğu tartışılan temel konular arasındadır (34,35).

1980'den beri, gestasyonel diyabet hakkında 5 Uluslararası Çalıştay Konferansı düzenlenmiş ve taramayla ilgili görüş birliği sağlanmaya çalışılmıştır. 1997 yılında yapılan 4. Çalıştay konferansında gestasyonel diyabetin saptanması ve sınıflandırılması için önerilen tanımlar, sınıflama kriterleri ve stratejilerinin kullanılması, 5. Çalıştay'da kabul görmüştür (27). Günümüzde önerilen, evrensel taramanın yerine, Tablo 1-3'deki kılavuzlar kullanılarak seçici tarama yapılmasıdır.

Tablo 1.3: 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı: GDM'un Saptanmasında Risk Değerlendirmesine Dayalı Tavsiye Edilen Tarama Stratejisi

GDM riski değerlendirmesi: ilk prenatal vizitte yapılmalıdır.

- Düşük risk: aşağıdakilerin tümü mevcut ise rutin kan şekeri ölçümü gerekli değildir.
  - Düşük GDM prevalanslı etnik gruptan olmak
  - Yaş < 25
  - Gebe kalmadan önce normal ağırlıkta olmak
  - Doğumda normal ağırlıklı olmak
  - Anormal glikoz metabolizması öyküsünün olmaması
  - Kötü obstetrikal öykünün olmaması
- Orta risk: 24-28. hafta döneminde kan şekeri ölçümü
  - İki aşamalı işlem: 50 g oral glikoz ile tarama testi; eşik değere ulaşılmış ise 100 g ile tanısal OGTT
  - Tek aşamalı işlem: tüm hastalara 100 g ile tanısal OGTT
- Yüksek risk: aşağıdakilerden biri veya daha fazlası mevcut ise yukarıdaki işlemlerden birisi ile ilk fırsatta glisemi testi yapılmalıdır:
  - Ciddi obezite
  - Ailede ciddi tip 2 diyabet öyküsü
  - Geçirilmiş GDM öyküsü, bozulmuş glikoz metabolizması veya glikozüri.

GDM tanısı için yeterli olmamış ise, glisemi testi 24 - 28. haftalarda veya hiperglisemiye işaret eden belirti veya bulguların ortaya çıktığı herhangi bir zamanda tekrar edilmelidir.

Taramanın amacı asemptomatik bireyleri belirlemektir. Genellikle iki basamaklı test kullanılır. Birinci basamakta hastalık için yüksek riski bulunan bireyler belirlenmekte, ikinci aşamada ise tanı konulmaktadır. ACOG tarafından önerilen ve gebe kadınlarda diyabet tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir (36). Tek aşamalı uygulama ise IADPSG ve ADA tarafından önerilen yöntemdir (37). GDM tanısı için 75 g ile glikoz tolerans testi yapılır; tanı için 2 değer yüksekliği gerekmektedir. Geleneksel olarak tarama 24 – 28. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Obezite, GDM öyküsü, glikozüri, ailede belirgin diyabet öyküsü veya tanınmamış tip 2 diyabet şüphesi

durumlarında, tarama ilk prenatal vizitte uygulanmalıdır. Gestasyonel diyabet öyküsü bulunan olgularda % 33 - 50 oranında rekürrens gözlenir, bununla birlikte bir kısmı da tanı konulmamış tip 2 diyabet olarak karşımıza çıkabilmektedir (36).

2.5.1. İki Aşamalı Yaklaşım

Standart bir tarama programı olmamakla birlikte, Amerika'da son yaklaşım glikoz tolerans testi ile taramayı takiben, pozitif olgularda tanı testi yapmak şeklindedir (36). Bu yaklaşım son yemeğin zamanı veya günün hangi saati olduğuna bakılmaksızın yapılan 50 g glikoz testiyle başlamaktadır ve 1.saat 130 mg/dL veya 140 mg/dL değerlerinin üzerinde saptanan glikoz seviyeleri anormal kabul edilmektedir. Birinci saat değeri 130 mg/dL (7.2 mmol/L) kabul edildiğinde sensitivite anlamlı olarak yükselmektedir (38,39). "Cut-off "değeri 130 mg/dL olarak kabul edildiğinde % 90 oranında gestasyonel diyabet saptanırken, yanlış pozitiflik oranı % 20-25'e çıkmaktadır. Sınır değer 140 mg/dL (7.8 mmol/L) olduğunda % 14 – 18 olguda pozitif test ve % 80 oranında gestasyonel diyabet saptanmaktadır (40). Anormal değerler saptandığında, kesin tanıya gitmek için 100 g ile glikoz tolerans testi yapılmalıdır. ADA kriterleri şu şekildedir:

ADA (≥ 2 değer)

- Açlık 95 mg/dL (5.3 mmol/L)
- 1.saat 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2.saat 155 mg/dL (8.6 mmol/L)
- 3.saat 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

2.5.2. Tek Aşamalı Yaklaşım

IADPSG'nin önerisi, anormal glikoz metabolizmasından şüphelenildiğinde ya da lokal etkenler göz önünde bulundurularak, gerekirse ilk prenatal vizitte taramanın yapılması gerektiği yönündedir. Henüz randomize kontrollü çalışmalarla kesin olarak desteklenmemiş olmakla birlikte, ADA ilk prenatal vizitte HbA_{1C} tayini önermekte (37); ACOG ise henüz önermemektedir. Belirtilen yöntemler tek aşamalı uygulamada kullanılmaktadır;

- Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL
- HbA_{1C} ≥ % 6.5
- Rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (yükselmiş açlık plazma glikozu veya HbA_{1C} ile desteklenebilir)

İlk prenatal vizitte aşikar diyabet veya gestasyonel diyabet saptanmayan olgularda, 75 g ile iki saatlik OGTT, 24 – 28. haftalar arasında uygulanmalıdır.

2.5.3. Tanı

Gestasyonel diyabeti saptamak için optimal glikoz tolerans testleriyle ilgili uluslar arası bir görüş olmamakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa'da çok sık kullanılan 2 saatlik 75 g ile oral glikoz tolerans testini önermektedir (41). Birleşik Devletlerde, bir gecelik açlıktan sonra yapılan 100 g ile 3 saatlik oral glikoz tolerans testi ACOG (2001) tarafından önerilen standart olmaya devam etmektedir.

2.5.3.1. Oral Glikoz Tolerans Testi

ABD'de ACOG tarafından da önerilen 100 g ile 3 saatlik test en sık uygulanan yöntemdir ve pozitif test için 2 değer yüksekliği gerekmektedir. 75 g ile 2 saatlik oral glikoz tolerans testi ise IADPSG tarafından önerilen ve daha kolay uygulanan ve olumsuz gebelik sonuçlarının belirlenmesinde daha sensitif olmasıyla birlikte, daha iyi tolere edilebilen bir yöntemdir. Artmış sensitivite ise pozitif test için daha düşük bir "cut-off "değer kullanmakla ilişkilidir. "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome" (HAPO) çalışmasında, 23 000'den fazla gebede 75 g ile OGTT sonuçları değerlendirilerek rapor edilmiştir (42). Genel gebe popülasyonunda, 24 - 32. haftalar arasında, gece açlığından sonra 75 g oral glikoz tolerans testi uygulanıp, 1. ve 2. saatteki kan glikoz düzeyleri ölçülmüştür. Araştırmacılar açlık, 1. ve 2. saat değerlerindeki plazma glikoz değerlerinde yükselmeyle birlikte, makrozomi, sezaryenle doğum, neonatal hipoglisemi ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçlarında artış olduğunu rapor etmişlerdir. HAPO çalışmasından sonra Ecker ve Greene gibi araştırmacılar gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi için kullanılan eşik değeri düşürmenin mantıklı olup olmadığıyla ilgili tartışma başlatmışlar, fakat HAPO çalışmasında ileri sürüldüğü

gibi, eşik değeri düşürmenin klinik sonuçlarda anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermenin zor olduğu sonucuna varmışlardır (43).

Rutinde kullanılmalarına rağmen tolerans testlerinin bir takım uygulama zorlukları bulunmaktadır. Yüksek oranda konsantre hiperosmolar glikoz solüsyonu, gastrik irritasyon, mide boşalmasında gecikme, bulantı ve kusmayla sonuçlanan, gastrointestinal osmotik imbalansa neden olmaktadır. Oral taramaların ve glikoz tolerans testlerinin diğer tipleri daha iyi tolere edilir ancak daha az sensitiftirler. Glikoz solüsyonlarında, standart glikoz monomer veya polimer solüsyonlarının yerine içimi daha kolay ticari ürünler kullanılmaktadır (44). Hiçbiri ADA veya ACOG tarafından onaylanmamıştır.

2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Etkileri

2.6.1. Maternal Etkileri

GDM'taki hiperglisemi kadın sağlığını olumsuz etkilemek için genellikle ılımlı ve kısa süreli olmakla birlikte, ketoasidoz ve retinopati bildirilmiş yayınlar mevcuttur (45, 46). Bunun yanı sıra, kadınların birçoğunda postpartum 6 hafta ile 28 yıl arasında aşikar diyabet gelişme riski bulunmaktadır. Çalışmalarda gebelikten sonraki ilk 5 yılda riskin arttığı ve 10 yıl sonra plato yaptığı gösterilmiştir (47). GDM kadınların en azından 1/3'de sonraki gebeliklerinde tekrar görülür (48). Bu kadınlara önleyici tedbir olarak, öncelikle yaşam stillerini değiştirmeleri önerilmiştir (49).

2.6.2. Fetal Etkileri

Gestasyonel diyabette aşikar diyabetten farklı olarak fetal anomali insidansı artmamıştır (50). Aşikar diyabetli gebelerde fetal ölüm riski daha yüksekken, diyetle tedavi edilen postprandial hiperglisemili gebelerde bu tehlike o kadar belirgin değildir (50,51). Bunun aksine, yüksek açlık kan şekeri olan gebelerde gebelik öncesi diyabeti olan gebelerdekine benzer şekilde açıklanamayan ölü doğum oranları artmıştır (52). Gebeliğin son 4-8 haftasında açlık hiperglisemisinin >105 mg/dL olmasının artmış fetal ölüm riskiyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Makrozomi birçok yazar tarafından farklı tanımlanmakla birlikte, ACOG'e göre doğum ağırlığı 4500 g üzerinde olan bebekler makrozomik olarak tanımlanmaktadır. Böyle bir bebek doğuran kadınların yaklaşık 1/3'ü sonraki gebeliklerinde farklı doğum ağırlıklarında doğum yaparlar (53). Amaç makrozomiye bağlı zor doğumun ve eşzamanlı olarak omuz distosisiyle ilişkili doğum travmasının önlenmesidir.

Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinin gebelik yaşına göre büyük ve diğer bebeklerden antropometrik olarak farklı olduğu tanımlanmıştır (54,55). Spesifik olarak diyabetik anne bebeklerinin omuz ve gövdelerinde omuz distosisi ya da sezaryenle doğum gereksinimine yol açan aşırı yağ birikimi vardır. Şans eseri gestasyonel diyabeti olan gebelerde bile omuz distosisi nadirdir. Magee ve ark. sınıf Aı diyabeti olan gebelerin % 3'de omuz distosisi tanısı koymuş ve bu bebeklerden hiçbirinde kalıcı brakial pleksus yaralanması olmadığını bildirmiştir (56).

2.trimesterdeki maternal hiperglisemi fetal insülin sekresyonunu uyarır. Fetal insülin önemli bir büyüme faktörüdür. Maternal hiperglisemiye sekonder gelişen fetal hiperinsülinemi hızlanmış bir fetal büyümeye neden olur. Maternal hperglisemiden etkilenen "human placental growth hormon", fetal insülin benzeri büyüme hormonu ve "tumor necrosis factor – α" (TNF-α) gibi hormonlar diğer büyüme faktörleridir. Bununla birlikte, maternal hiperglisemiye bağlı olarak fetal pankreasın adacık ve β hücreleri olumsuz etkilenir.

Fetal malformasyon diyabetteki metabolik bazuklukla ilişkilidir. Erken gebelikteki organogenez sırasında hiperglisemi görülmesi fetal malformasyon için dominant risk faktörüdür (57). Bu yüzden asıl problem önceden varolan diyabettir ve prekonsepsiyonel diyabet regülasyonu esastır.

İntrauterin ortamda diyabetik anne çocuklarında da insülin rezistansında artmış risk görülür. Gestasyonel ve önceden tanısı konmuş diyabeti olan annelerin çocukları diğer çocuklara kıyasla insülin hassasiyetleri azalmıştır (58,59). Hayvan çalışmalarında gebeliklerinde hiperglisemik olan dişilerin yavrularında azalmış insülin cevabı gösterilmiştir (60,61).

GDM'lu annelerin çocukları sonraki hayatlarında, sıklıkla, obez olurlar. Uzun dönem takiplerde gösterilmiştir ki, diyabetik anne çocuklarında yaşıtlarındaki çocuklara kıyasla genel sağlık sorunları daha fazla görülmekte ve hospitalizasyon ihtiyaçları daha fazla olmaktadır (14). Dikkat eksikliği ve motor bozukluklara daha duyarlı olmaktadırlar (62).

2.7. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Erken Prediksiyonu

Gestasyonel diyabet tanısı için genellikle 24 - 28 haftalık gebelikler taranmaktadır, ancak erken diyabet prediksiyonunun önemi artan oranda tartışılmaktadır. Bununla birlikte HOMA gibi yöntemlerin erken prediksiyonda yardımcı olacağı düşünülmektedir. GDM için risk grubundaki gebelerin belirlenmesi, gebelik süresince daha uzun zamana yayılacak bir yönetim sağlayacaktır; bu da daha iyi gebelik sonuçlarına katkıda bulunacaktır. Örnek olarak gebe olmayan ve tip 2 DM için risk grubunda bulunan olgularda yaşam şekli modifikasyonları (diyet, egzersiz vs.), sonraki dönemlerde tip 2 DM gelişim insidansını azaltmaktadır (63).

2.7.1. İnsülin Rezistansı (IR)

İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanır. İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi, insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikorlarının oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da ortaya çıkabilir. Gerçekte insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir. Günlük insülin gereksinimi 100 ünite üzerine çıkmış ise kullanılan insüline karşı klinik direnç söz konusu olabilir. Normalde insülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca, glikozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını, ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glikoz "uptake"i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Böylece hipergliseminin önlenebilmesi için β hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını

arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1.5 – 2.0 kat, hatta, bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

2.7.2. İnsülin Rezistansının Ölçülmesi

İnsülin rezistansını ölçmek amacıyla araştırmacılar tarafından direkt ve indirekt birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz:

2.7.2.1. İndirekt Metotlar:

İnsülin rezistansının kalitatif değerlendirilmesi:

-Açlık insülin düzeyi
-Açlık insülin/glisemi oranı
-Açlık insülin/C peptid oranı
-OGTT'de 1. saat insülin düzeyi
-OGTT'de 1. saat insülin/glisemi oranı
-"Homeostasis model assessment" (HOMA)
-"Quantitative insulin sensitivity check index" (QUICKI)
-Muhtelif indeksler (Matsuda, Gutt, Stumvoll, Avignon)

2.7.2.2. Direkt Metotlar:

İnsülin rezistansının kantitatif değerlendirilmesi:
-Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği
- "Continuous infusion of glucose with model assessment" (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı intravenöz glikoz tolerans testi, IVGTT)
- İnsülin supresyon testi

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 μIU/mL'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistan olarak kabul edilir (64). Bunun yanısıra 13 μIU/mL'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin düzeyleri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (65).

Yakın gelecekte “insulin growth factor binding protein-1”, “solubleCD36”, C-reaktif protein, ferritin, adiponektin, TNF-α, resistin, kompleman C3, hemoglobin A1c, protein kinaz C, SHBG gibi göstergelerin de insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanıma girmesi beklenmektedir.

2.7.3. HOMA (**HO**meostasis **M**odel **A**ssessment)

Gebelik metabolik özellikleri nedeniyle diabetes mellitus’a benzerlik gösterir. İlk trimesterde insülin duyarlılığı gözlenirken, 2. ve 3. trimesterde insülin direnci ortaya çıkmaktadır (66). İnsülin direnci, insülin sensitivitesini ölçmede altın standart metot olarak sayılan, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile ölçülebilmektedir. Bununla birlikte bu yöntem pahalı ve geniş popülasyonlarda pratik değildir. Bu nedenle insülin sensitivitesini ölçmek için alternatif metotlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi matematik temelli intravenöz glikoz tolerans testidir. Kompleks olmamakla birlikte, uzun süre gerektiren bir yöntemdir. Güncel olarak “homeostasis model assessment” (HOMA) ve “quantitative insulin sensitivity check index” (QUICKI) gibi insülin sensitivitesini indirekt olarak ölçen testler ön plana çıkmıştır. HOMA ve QUICKI tek bir kan örneğinden kolayca çalışılan ve hasaplaması yapılabilen yöntemlerdir (67).

2.7.3.1. HOMA-IR indeksi: (Açlık İnsülin x Açlık Glikoz) / Konstant olarak hesaplanır. Glikoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 405, glikoz mmol/L olarak alınmışsa konstant 22.5 olmalıdır. HOMA-IR indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA-IR indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık glikoz/açlık insülin (AG/Aİ) değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (68,69). Türk toplumunda HOMA-IR indeksinin 2.4 - 2.7’nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (70).

2.7.3.2. HOMA- IR İndeksi ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)

75g ve 100g OGTT, 24–28. gebelik haftalarında yapılan ve tarama testi olarak kullanılabilirliği halen tartışmalı olan testlerdir ve bazı olgular testi tolere etmekte zorlanabilmektedir. Araştırmalar gebeliğin 24. haftasından önce, uygulama zorluklarını

da dışlayarak, GDM tanısının mümkün olup olmadığı yönündedir. Bu nedenle ilk trimesterde insülin seviyeleri ve insülin rezistansı hesaplamaları ön plana çıkmaktadır.

HOMA-IR indeksi insülin direncini hesaplamada kullanılmaktadır. Birçok alternatif yöntem bulunmakla birlikte, hiç biri yeterli değildir (71). HOMA-IR, Matthews ve ark.(72) tarafından insülin seviyelerini pratik olarak ölçen bir yöntem olarak geliştirilmiş ve Levi ve ark. da, HOMA-IR hesaplanmasında bilgisayar modelini önermişlerdir (73).

HOMA-IR indeksi açısından uygulamada bazı sorunlar bulunmaktadır. Birincisi belirlenmiş bir "cut-off "değeri bulunmamaktadır. Çalışmalar farklı değerler kullanmış olmakla birlikte, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2.38 üzeri değerleri metabolik sendrom için artmış insülin direnci olarak kabul etmektedir (74). Bunun yanı sıra en iyi yöntem, her popülasyon için kendi "cut-off" değerini belirlemek gibi görünmektedir. Gökcel ve ark. Adana için 2.24 değerini belirlemişlerdir (75). Elbette ki gebe olgular için de HOMA-IR "cut-off" değeri belirlenmelidir ve etnik farklılıklar da göz ardı edilmemelidir. Cohen ve ark. HOMA-IR indeksini, 2. ve 3. trimesterde öglisemik klemp tekniği ile karşılaştırmışlar ve her iki trimester için de uygun insülin sensitivitesi saptamışlardır (76). İnsülin sensitivitesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, OGTT, açlık glikozu ve açlık insülinin, gebelik öncesi ve süresince insülin sensitivitesinin prediksiyonunda önemi değerlendirmiş ve en iyi indikatörün OGTT olduğu rapor edilmiştir (77).

2.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Yönetimi

5. Uluslararası Çalıştay Konferansında maternal kapiller glikoz düzeyinin açlıkta 95 mg/dL ve altında tutulması önerilmiştir (78). Standart diyet yöntemiyle açlık kan şekeri 95 mg/dL ve postprandial 2.saat kan şekeri 120 mg/dL'nin altında tutulamıyorsa, genellikle, insülin tedavisi önerilir.

2.8.1. Diyet

Crowther ve ark. (9) ile Landon ve ark. (79) gestasyonel diyabetli kadınlarda diyet danışmanlığının yararlı olduğunu göstermiştir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA, 2000) bireysel boy ve kiloya göre danışmanlık alınmasını obez olmayan gebeler için

gebe kalmadan önceki vücut ağırlığına göre ortalama 30 kCal/gün olacak bir beslenme programı oluşturulmasını önermiştir. ADA'a göre, vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olan obez kadınlarda kalori sınırlandırılmasına gidilmesi ve % 30 sınırlamanın faydalı olacağı beklenmelidir. Haftalık ketonüri takibi yapılmalıdır, çünkü maternal ketonemi bebekte psikomotor gelişimde azalmayla ilişkilidir (80). Langer ve ark. obez kadınlarda glikoz kontrolü için insülin kullanımını desteklemiştir (81).

2.8.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Dempsey ve ark. (82) gebelik sırasında fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet riskini azalttığını saptamışlardır. Brankston ve ark. (83) aşırı kilolu gestasyonel diyabetli kadınlarda güç egzersizleriyle insülin tedavisi gereksiniminin azaldığını bildirmişlerdir.

2.8.3. Oral Hipoglisemik Ajanlar ve İnsülin

Gliburid – glibenklamid olarak da bilinen bu ajan, üçüncü kuşak sulfonilüre türevidir. Grubun diğer temsilcileri gibi, pankreatik β – hücrelerden insülin sekresyonunu arttırarak etki eder, ancak plasental geçiş oranı daha düşüktür. Bu özelliğinin muhtemel nedeni proteinlere % 99.8 gibi yüksek oranda bağlanması ve kısa yarılanma ömrüne sahip olmasıdır. Bununla birlikte, plasentanın gliburidi fetal kompartmandan maternal kompartmana doğru, mevcut konsantrasyon gradientine karşı, ekskrete edebilmesi de önemli bir faktördür. Bu aktif süreçte de, "breast cancer resistance potein" (BCRP)'in rol aldığı, P-glikoprotein veya çoklu ilaç direci proteinlerinin ise katkısının olmadığı vurgulanmaktadır (84-86). İlacın trasplasental geçişinin incelendiği bir diğer çalışmada da umbilikal kord örneklerindeki konsantrasyonunun maternal kandakinin yaklaşık yarısı kadar olduğu gösterilmiştir (87).

Gliburid'in başlangıç dozu 2.5 mg/gündür. Yeterli ölçüde glisemi kontrolü sağlanıncaya kadar, haftalık 2.5 mg'lık artışlarla, maksimum 20 mg/gün dozuna çıkılabilir. Bu aşamadaki yanıt da yeterli olmaz ise, insülin tedavisine geçilir (88).

Gebeliğin 11-33 haftaları arasında açlık hiperglisemisi nedeni ile insülin ve gliburid tedavisi uygulanmak üzere randomize edilen 404 hastanın LGA oranları (%

12'ye karşın % 13), makrozomi (> 4000 g) sıklığı (% 7'ye karşın % 4), doğum ağırlığı, konjenital anomali oranı (her iki grupta % 2) ve hipoglisemi nöbetleri (% 9'a karşın % 6) sıklığı gibi bulguları benzerlik göstermiştir. Gliburid grubunda % 88, insülin grubunda'da % 84 oranında yeterli ölçüde glisemi kontrolü sağlanmıştır (89).

Yapılan metaanaliz sonucunda gliburidin önemli bir perinatal risk oluşturmadığı yargısına varılmıştır (90).

Metformin – küçük ve hidrofilik molekül yapısında olan biguanid türevidir. Proteinlere bağlanma özelliği olmadığından kolaylıkla plasentayı geçmektedir, ancak fetal ve plasental dokulardaki metabolizasyon düzeyi çok düşük ve ihmal edilebilir derecededir (91). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, adenozin monofosfat bağımlı protein kinaz'ın aktivasyonu yolu ile hücre metabolizmasında rol oynamaktadır. Hepatik glikoneogenezi azaltarak, periferal glikoz kullanımını arttırarak ve bağırsaklardan glikoz emilimini azaltarak glisemi düzeylerini düşürmektedir. Gebelik boyunca 1.5-2.55 g/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (86,92).

Rowan ve ark., gebeliğinin 20-33. haftaları arasında bulunan 751 kadını metformin veya insülin kullanımı yönünde randomize ederek, neonatal komplikasyonlar, glisemik kontrol ve kord kanı örneğindeki insülin düzeyleri bakımından karşılaştırmıştır (MiG çalışması). Neonatal hipoglisemi prevalansı (% 8.1'e karşın % 3.3, $p<0.008$) ve daha az oranda maternal kilo artışı (2±3.3 kg karşın 0.4±2.9 kg, $p< 0.001$) parametreleri metformin lehine olmuştur. Solunum sıkıntısı, fototerapi ihtiyacı, doğumda travma, 5. dakikada < 7 Apgar skoru sıklığı ve prematürite gibi göstergeler her iki grupta da benzer bulunmuştur. Hastaların çoğu metformini tercih etmiştir (93).

Polikistik over sendromlu hastalarda metformin kullanımı yaygındır. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, metformin kullanan gruplarda ilk trimesterdeki gebelik kayıp oranları ve GDM insidansı daha düşüktür (94-96).

Gliburid ile metformini karşılaştıran çalışmalarda her iki ajanın da iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

Bunlardan birinde (97) gliburidin daha iyi glisemi kontrolü sağladığı ifade edilmiş ise de, diğer çalışmada, aralarında, bu bakımdan fark gözlenmemiştir. Maternal ağırlık artışı da metformin grubunda daha az olarak gerçekleşmiştir (98).

Oral antidiyabetik ajanlar ve insülinle tedavi edilen DM'lu gebeliklerin arasında, konjenital malformasyonlar bakımından bir fark gözlenmemiştir (99).

ACOG oral antidiyabetik ajanların GDM'ta kullanımını önermez iken, NICE kılavuzuna göre, GDM'ta hipoglisemik tedavi gerektiğinde, metformin ve glibenklamid kullanılabilir (36,100).

Beşinci Uluslar arası Çalıştaya göre, GDM'ta metformin kullanımı sadece klinik çalışmalarla sınırlı kalmalı ve doğan bebeklerin uzun süreli takipleri yapılmalıdır (78).

Roziglitazon – tiazolidindion grubu antidiyabetik ajanlardan birisidir. Yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusundaki insülin sensitivitesini arttırarak etki göstermektedir. Plasental geçişi vardır. Fetal etkileri konusundaki bilgiler kısıtlıdır. Ülkemizden yapılan bir olgu sunumunda, gebeliğinin 13-17. haftaları arasında, günde 4 mg roziglitazona maruz kalan ve daha sonra insülin tedavisine geçilen hastanın 37. haftada doğan bebeğinde minör veya majör herhangi bir malformasyona rastlanmamıştır (86,101).

Akarboz – α – glikozidaz inhibitörlerinden birisi olan akarboz, pankreatik amilaz ve α glikozidaz'ı ince bağırsak ortamında geri dönüşümlü olarak inhibe ederek, kompleks yapılı şekerlerin monosakkaritlere yıkımını geciktirerek, yemeklerden sonra ortaya çıkan glisemi artışını önlemektedir. Bu gruptaki oral antidiyabetikler, bağırsaktan emilimleri sınırlı olduğu için gebelikte kullanıma uygun görünse de, klinik etkilerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bentini ve ark.'ın çalışmasından elde edilen sonuçlar az sayıda hastalara ait olup, pek ümit verici değildir (102).

İnsülin – GDM'lu olgularda hem hastalar, hem de klinisyenler insülin tedavisine direnç göstermektedir, ancak makrozominin azaltılması veya önlenmesi için zorunlu olabilir. Fetal büyüme ve yağ depolanmasının maksimal olduğu dönem, yaklaşık 33.5. haftadır ve ortalama 200 g/hafta düzeyindedir. Bu nedenle, suboptimal glisemi profilinin düzeltilmesi için yapılan uygulamalar 33 - 34. haftalar döneminde hala sonuç

vermemiş ise, hızlı fetal büyüme dönemi aşılmış ve etkin müdahale zamanı kaçırılmış olacaktır. Diyet düzenlemeleri ve fiziksel aktivite artışının sonuç verebilmesi için 1 - 2 hafta süre ile beklenebilir, ancak bunun sonrasında yeterli glisemi kontrolü olasılığı pek kalmamaktadır. GDM olgularında insülin tedavisinin katkısı ve önemi Crowther ve ark.'ın çalışmasında (ACHOIS araştırması) vurgulanmıştır - 490 hastanın yer aldığı insülin tedavisi grubundaki ciddi perinatal komplikasyonların oranı % 1 olarak belirlenir iken, rutin antenatal takipte olan 510 hastalık grupta aynı komplikasyonlar % 4 oranında gözlenmiştir (p= 0.01). Tedavi olan grubun annelerinin postpartum 3. aydaki depresyon skorları daha düşük, kaliteli yaşam skorları ise daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (9).

Jovanovic – Peterson ve ark.'ın önerisine göre hastaların herhangi bir AKŞ değeri > 90 mg/dL ve postprandial kan şekeri > 120 mg/dL olarak tayin edilir ise, insülin tedavisine geçilmelidir. Bu protokolün uygulanması ile makrozomik bebeklerin doğum oranları % 18'den % 7'ye, sezaryen ile doğum oranıda % 30'dan % 20'ye gerilemiştir (103).

İnsülin tedavi programları konusunda farklılıklar mevcuttur. Gebeliğin dönemine göre de dozaj ayarlamaları yapılmaktadır – ilk trimesterde tipik total insülin dozu 0.7 ünite/kg/gün olarak başlanır ve ikinci trimesterden itibaren de tedricen arttırılır. 35. haftada, genellikle plato çizen insülin ihtiyacı, 38. haftadan sonra belirgin olarak azalır. Günlük total dozun yaklaşık 2/3'ü orta etkili, 1/3'ü de kısa etkili insülin olarak uygulanır.

Diyabetik gebeliklerde uygulanan tedavilerle, 5. Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Çalıştayının önerdiği kriterlere ulaşılmalıdır (78)

- AKŞ : 90-99 mg/dL ve
- 1. saat TKŞ < 140 mg/dL veya
- 2. saat TKŞ < 120 – 127 mg/dL

Hangi glisemi düzeylerinin klinik takip açısından daha yararlı olduğu konusunda de Veciana ve ark.'ın çalışmasının verdiği yanıt açıktır: postprandiyal düzeylerinin

izlendiği hasta grubunda HbA_{1c} düzeylerinde daha az değişim, daha düşük doğum ağırlığı, daha az neonatal hipoglisemi ve makrozomi oranları söz konusudur (104).

2.8.4. Fetal Durumun Takibi

Fetal durumun izlenmesi ile amaçlanan üçüncü trimesterdeki diyabetik gebelerin izleminde ölü doğum ve asfiksinin önlenerek, güvenli bir vaginal doğumun koşullarının optimal duruma getirilmesidir. Fetal büyümenin yakından izlenmesi ve fetal iyilik halinin sık aralıklarla teyit edilmesi bu amaca dönük olmalıdır. Bu sayede en uygun doğum zamanı ve doğum şekli konusunda karar verilebilecektir. Ana hatları ile şu aşamalardan geçilmelidir:

- İlk trimesterde fetal canlılık gösterilmelidir.
- İkinci trimesterde fetal anomaliler dışlanmalıdır.
- Üçüncü trimesterde fetal büyüme takip edilmelidir.
- Geç üçüncü trimesterde fetal iyilik hali sık aralıklarla denetlenmelidir.

Fetal ölüm riski kabaca hiperglisemi derecesi ile doğru orantılı olduğundan, kan şekeri ölçümleri istikrarsız olan ve artışlarla seyreden hastalarda testlere 28. haftada başlanmalıdır. Bu açıdan daha düşük risk taşıyan hastalarda ise 34-36. haftalardan itibaren testlerin uygulanması gerekir. Fetal hareketlerin sayılmasına ise tüm hastalarda 28. haftadan sonra başlanmalı ve doğuma kadar devam ettirilmelidir. “Non-stress” test haftada iki kez, kontraksiyon stres testi ve biyofizik profil tayini haftalık olarak yapılmalıdır.

2.8.5. Doğumun Zamanlaması Ve Şekli

Diyabetik gebeliklerde optimal doğum zamanı 38.5-40. hafta aralığıdır. 35.5 haftadan önce indüksiyon veya sezaryen ile gerçekleşecek olan doğumlarda fetal pulmoner maturasyonun doğrulanması gerekmektedir.

Doğumun vajinal yoldan ya da sezaryen ile gerçekleştirilmesi konusunda verilecek karar fetal ve maternal parametrelere bağlı olarak şekillenecektir. Tahmini fetal ağırlık, maternal obstetrikal öykü ve klinik pelvimetri gibi parametreler dikkatle değerlendirilmelidir. Söz konusu değişkenlerin hassasiyetle ve doğru bir şekilde

belirlenmesi ne yazık ki, teknik olanaklar dahilinde değildir. Orta pelvistte ek müdahalelerden kaçınılması, çıkımdaki uygulamalar konusunda çok dikkatli olunması gerekir. Tahmini fetal ağırlık > 4500 g ise doğumun ikinci evresinin uzaması veya inişin durması, tereddütsüz olarak, sezaryen endikasyonudur. Diyabetik gebeliklere ilişkin büyük hasta serilerinde sezaryen oranları % 30-50 aralığındadır. Gebelikte glisemi kontrolünün erkenden sağlanması ve sıkı bir şekilde takibi ile bu oranların azaltılması en doğru ve en iyi yöntemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesindeki Gebe Polikliniğine, Haziran 2009 – Eylül 2011 döneminde rutin antenatal takip amacıyla başvuran ve gebeliğinin 10-14. haftaları aralığında bulunan hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılma isteğinde bulunanlara yazılı onam belgeleri imzalatılmıştır (EK-1: Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu).

Çalışma dışı bırakılma kriterleri şunlardır: çoğul gebelik, tip 1 veya tip 2 diyabet öyküsü, insülin ve/veya glikoz düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanımı, tedavi edilmemiş başka endokrinolojik hastalık(ların) öyküsü, preeklampsi veya başka bir hipertansiyon sorununun varlığı, anormal obstetrikal ultrasonografi bulgularının saptanmış olması, eşlik eden başka bir tıbbi problemin varlığı.

Hastaların detaylı anamnezi alındıktan sonra genel fizik muayenesi yapılmış, boy ve ağırlık verileri ilgili antenatal takip formlarına not edilmiştir. Gestasyonel yaşın tayini ve diğer obstetrikal ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi transabdominal yoldan 3.5 MHz'lik konveks prob ile gerçekleştirilmiştir (General Electric, Logiq α 200).

Bulguları normal olarak yorumlanan ve çalışma dışı bırakılma kriteri bulunmayan hastalar, açlık kan şekeri ve açlık insülin tayini ve gerekli görülen diğer rutin incelemelerin yapılması için Merkez Laboratuarına yönlendirilmiştir. Başlangıçta 320 hastanın yer aldığı bir çalışma grubu oluşturulmuştur.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması

Gündelik yaşam ve beslenme şeklinde önemli bir değişiklik yapmadan ve bir gece öncesinden (en az 8 saatlik süre ile) aç kalarak gelmesi istenen hastaların antekubital veninden 4-6 mL kadar kan alınmıştır. Hastanenin Merkez Laboratuarının çalışması gereği 10.000 devir/dakika'da 10 dakikalık santrifüj işlemi ile kanın plazması ayrılmış ve ilgili otoanalizör ve ölçüm cihazına yerleştirilmiştir.

3.3. Açlık Kan Şekeri ve Açlık İnsülin Düzeyinin Ölçümü

Glisemi tayini heksokinaz yöntemi kullanılarak, Beckman – Coulter DXC 800 otoanalizörü (Brea, CA, USA) ile yapılmıştır.

Açlık insülin düzeyinin ölçümünde "radio-immunoassay" (RIA) yöntemi kullanılmış ve Berthold LB 2111 γ sayacı (Berthold Technologies GmbH & CO. KG. Bad Wildbad, Germany) ile çalışılmıştır.

Glisemi düzeyi mg/dL, açlık insülin düzeyi ise μIU/mL cinsinden ifade edilmiştir.

3.4. 75 g ile Oral Glikoz Tolerans Testi

Gebeliğinin 24-28. haftalarında rutin antenatal kontrol amacıyla davet edilen hastalara, 3 gün önce herhangi bir diyet yapmadan ve bir gece öncesinden aç kalarak (yaklaşık 8-14 saat süre ile), sabah 8-9 saatleri arasında, Merkez Laboratuarında bulunmaları öğütlenmiştir Yaklaşık 30 dakikalık istirahatten sonra, antekubital venden açlık kan şekeri tayini için kan örneği alınmış, 5 dakikalık sürede 75 g'lık glikoz yüklemesi yapılarak, 1. ve 2. saatlerde tekrar kan örnekleri alınmıştır. Bekleme süresi zarfında hastalara istirahat halinde olmaları ve sigara içmemeleri konusunda hatırlatma yapılmıştır. Elde edilen veriler Carpenter ve Coustan'ın önerdiği kriterler ışığında yorumlanmıştır. (açlık kan şekeri, 1. ve 2. saat glisemi düzeyleri için sınır değerler sırasıyla, 95, 180 ve 155 mg/dL olarak belirlenmiştir). Başlangıçta toplam 320 hastanın meydana getirdiği çalışma grubundan 35 eksilme olmuştur (8 hasta glikoz tolerans testindeki oral solüsyon alımını tolere edememiş, 27 hastanın verilerinde eksiklikler olduğu gözlenmiştir). Sonuç olarak 285 hastanın bulguları elde edilebilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

3.5. HOMA-IR ("Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance") İndeksinin Hesaplanması

HOMA-IR= APG X APİ / 22.5

APG – açlık plazma glikozu, mmol/L

APİ – açlık plazma insülini, μIU/mL

Plazma glikozu değerleri mg/dL birimi ile ifade edildiğinde, mmol/L birimine dönüştürmek için 0,055 ile çarpılması gerekmiştir.

3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Örneklerin sayısının hesaplanmasında NCSS – PASS programı (NCSS, Kaysville, UT, USA) kullanılmış, ortalama % 5 prevalans, % 5 hata payı, p= 0.91 ve α=0.05 değerleri dikkate alınmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 11.5 programından yararlanılmıştır. HOMA-IR ile yaş, vücut kitle indeksi ve glisemi düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılmış olan 285 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık insülin ve açlık kan şekeri düzeyleri, HOMA-IR indeksi ve oral glikoz tolerans testi sonuçları Tablo 4-1' de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Hastaların Özellikleri (n=285)

Parametre	Ort.± SD	min. – max.
Yaş (yıl)	28.36±5.26	17.0 – 38.0
VKİ (kg/m²)	22.94±3.47	17.0 – 36.4
AKŞ (mg/dL)	72.41±10.65	49.0 – 103.0
Aİ (µIU/mL)	13.19±0.98	2.0 – 62.0
HOMA-IR indeksi	2.40±1.98	0.29 – 20.50
75 g ile OGTT		
Açlık (mg/dL)	74.72± 13.85	47.0 – 125
1. Saat (mg/dL)	114.93±33.43	41.0 – 283
2. Saat (mg/dL)	103.13±28.39	33.0 – 236

VKİ-vücut kitle indeksi

AKŞ- açlık kan şekeri

Aİ- açlık insülin

HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance

OGTT – Oral glikoz tolerans testi

Tablo 4-2'de hesaplanan HOMA-IR indeksi ile hastanın yaşı, gebelik haftası, VKİ ve 75 g ile oral glikoz tolerans testi sonuçları ile korelasyonu gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Homa-IR İndeksinin Hastaların Diğer Parametreleri ile Korelasyonu

Parametre	**r**	**p**
Yaş	-0.097	0.106
Gebelik haftası	0.019	0.761
VKİ (kg/m²)	0.073	0.243
AKŞ (mg/dL)	0.268	0.001
Aİ (µİU/mL)	0.743	0.001
75 g ile OGTT		
Açlık (mg/dL)	0.122	0.042
1. saat (mg/dL)	0.221	0.001
2. saat (mg/dL)	0.200	0.001

VKİ-vücut kitle indeksi
AKŞ- açlık kan şekeri
Aİ- açlık insülin
HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance
OGTT – Oral glikoz tolerans testi

Tablodaki değerler ışığında denilebilir ki, HOMA-IR indeksi ile hastanın yaşı, gebelik haftası ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kolerasyon bulunmamaktadır. 75 g glikoz ile yapılan OGTT'nin ise tüm göstergeleri ile anlamlı bir korelasyon içerisindedir ($p< 0.05$). Carpenter ve Coustan'ın önerdiği kriterlere göre yapılan değerlendirme sonucunda 12 hasta GDM tanısı almıştır. Buna göre ele alınan popülasyondaki GDM prevalansı % 4.21 düzeyindedir. Tablo 4-3'teki veriler GDM tanısı alan hastalara ilişkindir.

Tablo 4.3: Carpenter ve Coustan Kriterlerine Göre GDM Tanısı Alan Hastaların Özellikleri (n=12)

Ad, Soyad	Yaş	VKİ	AKŞ	Aİ	HOMA-IR	75 g ile OGTT Açlık - 1-2. Saat
F.A.	28	28	70	21	3,59	83-184-155
B.K.	18	21	77	57	10,7	90-198-160
B.K.	33	24	97	47	11,14	110-155-160
S.Ç.	27	21,5	59	14,4	2,07	62-283-160
T.H.Ö.	35	23	73	15,4	2,74	72-187-163
N.G.Ş.	32	28	73	9,8	1,74	84-223-181
M.B.	38	25	96	6,13	1,43	108-221-197
S.D.	27	21	100	19,8	4,84	100-185-106
K.F.	29	28	55	12	1,61	105-145-155
M.T.	25	26	65	8,4	1,33	95-119-165
F.Ö.	32	29,2	84	19	3,90	84-260-236
E.Ç.	25	22,5	62	45,7	6,92	102-205-178

VKİ-vücut kitle indeksi, kg/m²
AKŞ- açlık kan şekeri, mg/dL
Aİ- açlık insülin, µIU/mL
HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance
OGTT – Oral glikoz tolerans testi

Söz konusu GDM tanısı almış 12 hastanın 8'inde diyet ve egzersiz/yürüyüş ile yeterli glisemi kontrolü sağlanırken, diğer 4 hastada bu uygulamalar yeterli olamamış ve insülin tedavisine geçilmiştir. Kısa sürede açlık ve ikinci saat postprandial glisemi düzeyleri, sırasıyla 95 ve 120 mg/dL'nin altına inmiştir. Takip eden haftalarda glisemi kontrolü ve gebeliklerinin seyri bakımından herhangi bir sorun gelişmemiştir.

Carpenter ve Coustan'ın önerdiği kriterlere göre bulguları normal olarak değerlendirilen hastalar (n=273) ile bulguları GDM yönünde olanların (n=12) yaş ve vücut kitle indeksi parametreleri benzerlik göstermektedir ($p>0.05$), (Tablo 4-4). Açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR indeksi ve 75 g ile yapılan OGTT'nin tüm bulguları iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4-4'teki verilerin de işaret ettiği gibi, HOMA-IR indeksi ve 75 g ile OGTT bulguları daha belirgin ölçüde farklılık arz etmektedir ($p=0.001$).

Tablo 4.4: Carpenter ve Coustan Kriterlerine Göre "Normal" (n=273) ve GDM (n=12) Tanısı Almış Olan Hastaların Verileri

Parametre	Normal	GDM	p
Yaş(yıl)	28.18±5.14	29.36±5.88	0.183
VKİ (kg/m²)	22.88±3.42	23.36±3.78	0.453
AKŞ (mg/dL)	71.82±10.44	75.70±11.31	0.028
Aİ (µIU/mL)	12.71±0.49	15.83±11.04	0.036
HOMA-IR indeksi	2.22±1.52	3.37±3.45	0.001
75 g OGTT			
Açlık (mg/dL)	71.33±10.79	93.28±14.18	0.001
1. saat (mg/dL)	109.51±25.88	144.85±50.73	0.001
2. saat (mg/dL)	96.44±21.82	139.86±32.28	0.001

VKİ-vücut kitle indeksi
AKŞ- açlık kan şekeri
Aİ- açlık insülin
HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance
OGTT – Oral glikoz tolerans testi

Eldeki veriler yapılan "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizinde belirli bir HOMA-IR indeksi "cut-off" değerinin tespiti için yeterli olmamıştır. Bu nedenle, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre daha esnek ve birkaç birim de olsa, daha düşük sınır değeri benimseyen IADPSG önerileri doğrultusunda veriler yeniden değerlendirilmiştir. IADPSG'a göre açlık kan şekeri için sınır değer 92 mg/dL, 75 g ile

yapılan OGTT'nin 1. saat sınır değeri 180 mg/dL ve ikinci saat sınır değeri de 153 mg/dL olmalıdır. En az bir parametrenin önerilen değere ulaşması veya aşması GDM tanısı için yeterli kabul edilmektedir. Buna göre, 43 hasta GDM tanısı almış olmaktadır. Prevalansı da % 15.08 olarak ortaya çıkmaktadır. Tablo 4-5'te IADPSG önerileri ışığında sunulan hasta verileri yer almaktadır. "Normal" ve GDM tanısı almış olan hasta grupları kıyaslandığında, yaş ve VKİ ve AKŞ değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05). Açlık insülin, HOMA-IR indeksi ve 75 g ile OGTT'nin tüm parametreleri açısından ise, belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmaktadır (p=0.001 ve p=0.002). IADPSG tarafından önerilen kriterlere göre oluşturulan verilerin ROC eğrisi analizi ile HOMA-IR indeksi için belirlenen "cut-off" değer 2.065'tir. Buna göre yapılan istatistiksel hesaplamaların sonuçları Tablo 4-6'da sunulmuştur.

Tablo 4.5: IADPSG Önerilerine Göre "Normal" (n=242) ve GDM (n=43) Tanısı Almış Olan Hastaların Verileri

Parametre	**Normal**	**GDM**	**p**
Yaş (yıl)	28.32±5.26	29.17±5.41	0.587
VKİ (kg/m²)	22.90±3.49	24.02±2.92	0.319
AKŞ (mg/dL)	72.24±10.41	76.17±15.24	0.212
Aİ (µIU/mL)	12.81±8.24	21.73±17.73	0.001
HOMA-IR indeksi	2.32±1.85	4.13±3.61	0.002
75 g OGTT			
Açlık (mg/dL)	73.96±13.36	91.42±14.77	0.001
1. saat (mg/dL)	111.18±27.42	198.17±46.18	0.001
2. saat (mg/dL)	100.19±24.57	168.50±30.18	0.001

VKİ-vücut kitle indeksi

AKŞ- açlık kan şekeri

Aİ- açlık insülin

HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance

OGTT – oral glikoz tolerans testi

IADPSG – International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

Tablo 4.6: 2.065 Homa-IR İndeksi "cut-off" Değerine Göre ve Carpenter & Coustan ve IADPSG Kriterleri Işığında İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.

Kriterler	HOMA-IR indeksi		Spesifisite	Sensitivite	NPV	PPV	DOR	% 95 CI	p
	<2.065	≥2.065							
	n (%)	n (%)							
C&C									
Normal	152(55.7)	121(44.3)	55.7	58.3	0.968	0.055	1.759	0.55-5.68	0.340
GDM	5(41.7)	7(58.3)							
IADPSG									
Normal	142(58.7)	100(41.3)	58.7	65.1	0.904	0.219	2.65	1.35-5.22	0.004
GDM	15(34.9)	28(65.1)							

IADPSG – International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups
GDM – Gestasyonel diabetes mellitus
HOMA-IR – Homeostasis model assessment – insulin resistance
NPV – Negatif Prediktif Değer
PPV – Pozitif Prediktif Değer
DOR – "Diagnostic Odds Ratio"
CI – "Confidence Interval" (güvenlik aralığı)
C&C – Carpenter ve Coustan

Tablodaki verilere göre denilebilir ki, HOMA-IR indeksi için saptanmış olan 2.065 "cut-off" değeri Carpenter ve Coustan kriterlerine göre ele alınacak OGTT sonuçları ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (p=0.340). IADPSG önerilerine göre ise, söz konusu "cut-off" değer ile OGTT sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.004). Bununla birlikte, 2.065 "cut-off" değerinin sınırlı spesifisite (% 58.7), sensitivite (% 65.1) ve DOR ("diagnostic odds ratio") (2.65) özelliği taşıdığı da tablodan anlaşılmaktadır. Negatif prediktif değerinin ise 0.904 olması yararlı olabileceğinin işareti sayılabilir.

5- TARTIŞMA

Normal gebeliklerde maternal metabolizmada önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bunların tümünün asıl hedefi annenin artan enerji ihtiyacı ve fetal büyümenin gereklerinin karşılanmasıdır.

Glikozun homeostazisi, temelde, insülin direnci ve insülin sekresyonunun arasındaki dengeye dayanmaktadır. Tarihsel olarak, "human placental lactogen" (hPL), progesteron, estrogen, kortizol ve prolaktin gibi plasental ve maternal hormonların üretimindeki artışın insülin sensivitesindeki azalmanın asıl nedeni olduğu öne sürülmüştür. Daha yeni çalışmalarla da, leptin, "tumor necrosis factor –α" (TNF- α), resistin gibi mediatörlerin de insülin direncinin artışında rol oynadığı gösterilmiştir (105,106).

Sayılan bu mediatörlerden sadece TNF- α'nın gebelik öncesi ve ilerlemiş gebelik dönemi insülin sensitivitesi durumu bakımından anlamlı bir prediktör olduğu vurgulanmıştır (107).

Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin de gebelikteki insülin direnci artışına katkı sağladığı öne sürülmüştür (108).

Glikozun transplasental geçişi kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşmekte ve enerji kullanımı gerektirmemektedir. GLUT olarak adlandırılan glikoz taşıyıcıları ailesinin öğeleri transplasental geçişte rol almaktadır. GLUT 1 sinsitiyotrofoblastların hem mikrovillus, hem de bazal membranında lokalize edilen taşıyıcı olup, normalde, glikozun taşınmasındaki başlıca rolü üstlenmiş olarak tanımlanmaktadır. Bazal membrandaki GLUT 1'in transporttaki hız kısıtlayıcı faktör olması muhtemeldir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında sinsitiyotrofoblastlardaki taşıyıcı ekspresyonu 2-3 kat artış göstermektedir (105). Bu sayede giderek artan fetal enerji ihtiyacının karşılanması sağlanmış olmaktadır.

GDM'lu olgularda, iskelet kası ve adipöz dokularda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, insülinin tetiklediği silsilenin post-reseptör aşamalarında defekt söz konusudur – insülin reseptör substratı -1'de (IRS-1) azalma, GLUT 4'ün glikozun hücre

içine girişini temin etmede zorluk ve insülin reseptör–β'nın tirozin fosforilasyonunda azalma. Sonuçta, glikozun transportunda % 25 oranında azalma meydana gelmektedir.

Sözü edilen bu post-reseptör defektleri GDM ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde gelişebilecek tip 2 diabetes mellitus'un patogenezine, en azından kısmen, açıklık getirmektedir (106).

DM'un prevalansı giderek artmaktadır. Daha da endişe verici olan insidansının da hızla artmasıdır. 2050 yılı için yapılan hesaplamalara göre, % 165 dolayındaki insidans artışı nedeni ile, 2000 yılında doğan kızların yaşam boyu DM riski % 39, erkeklerin de % 33 düzeyinde olacağı tahmin edilmektedir (109).

Tip 2 DM'un prevalansındaki artış kaçınılmaz olarak, gebelikteki DM'un görülme sıklığını da arttırmaktadır. GDM olarak düşünülen olguların birçoğu, aslında, daha önceden var olan, ancak tanısı konmamış tip 2 DM olgularıdır (22).

Los Angeles, Kaliforniya'da yapılan bir çalışmaya göre, 1991 yılındaki gebelik ve DM prevalansı 1000'de 14.5 olgudan, 2003 yılında 1000'de 47.9 olguya ulaşmış ve üç kat artmıştır (110).

Birleşik Devletlerde tüm gebeliklerin % 2-10'unda GDM söz konusudur. Doğumdan hemen sonra bu tanıyı almış olan hastaların % 5-10'unun, aslında, tip 2 DM'lu oldukları anlaşılmaktadır. Önerilen yeni tanı kriterlerinin uygulanması ile GDM prevalansı % 18'e kadar yükselecektir (111,112). Daha da önemli olan, prevalansın giderek artan kilo fazlalığı ve obezite oranları ile birlikte yükselmesidir (23,113,114).

Avrupa Birliği coğrafyasındaki GDM prevalansı %2-6 arasında rapor edilmektedir. Kuzey Avrupa ülkeleri ve Atlantiğe kıyısı olan yerlerde daha düşük (çoğunlukla, < % 4), Güney Avrupa ve Akdenize kıyısı olan ülkelerde ise daha yüksek (genellikle, > % 6) prevalans değerleri saptanmıştır (115-117).

Ülkemizde yapılan GDM'la ilgili çalışmalar % 1.2-7.9 arasında değişen prevalans değerleri vermektedir (2,118-122). Bunlar arasında olgu sayısı en yüksek olan çalışmadan elde edilen GDM prevalansı % 4.4'dür (119).

Bizim çalışmamızda ortaya çıkan GDM prevalans değeri, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre, % 4.21'dir ve Kırcaaltınçaba ve ark.'ın aynı kriterleri kullanarak elde etmiş oldukları % 4.48'lik prevalans bulgusu ile örtüşmektedir (119).

IADPSG'in önerdiği yeni kriterler ışığında (123), (AKŞ - 92 mg/dL; 1. saat – 180 mg/dL; 2. saat - 153 mg/dL, en az bir değere ulaşmış veya aşmış olmak) yapılan ikinci bir değerlendirme % 15.08'lik bir prevalans ortaya koymuştur. Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri ile kıyaslandığında, yaklaşık 3.5 kat daha yüksek bir prevalans bulgusu söz konusudur. Literatürde ön görülen ortalama 3 misli artış bizim çalışmamızda da gerçekleşmiştir (112,124).

Lapolla ve ark.'ın, 3953 gebenin kayıtlarını inceleyerek C&C kriterlerine göre tanı almış olanları, IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alanlarla kıyasladığında, sadece % 2.8'lik bir ilave hasta grubunun oluşması dikkat çekicidir (125).

IADPSG tarafından önerilen GDM tarama ve tanı kriterleri Tablo 5-1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1: IADPSG Tarafından Önerilen GDM ve Gebelikte Aşikar Diyabet Tanı Kriterleri

75 g OGTT	GDM için eşik değer glikoz düzeyleri (**a**)	
Glikoz ölçümü	mmol/L	mg/dL
Açlık plazma glikozu	5.1	92
1. saat plazma glikozu	10.0	180
2. saat plazma glikozu	8.5	153
Glisemi ölçümü	**Gebelikte aşikar diyabet için belirlenen eşik değer (b)**	
Açlık plazma glikozu	≥ 7.0	126
HbAıc	≥ % 6.5 (**c**)	
Rastgele plazma glikozu	≥ 11.1	200 + doğrulama (**d**)

(a)- 75 g ile OGTT sonuçlarının biri veya daha fazlası bu eşik değerlere ulaşmalı veya aşmalıdır.

(b)- Aşikar diyabet taraması ilk prenatal vizitte yapılmalıdır.

(c)- Aşikar diyabet için önerilen tarama şeklidir (olanak var ise).

(d)- Rastgele plazma glikozu ile ölçüm, gebelikte aşikar diyabet tanısı açlık plazma glikozu veya HbAıc ölçümü ile doğrulanmalıdır.

IADPSG – International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

GDM – Gestasyonel diabetes mellitus

OGTT - Oral glikoz tolerans testi

GDM konusunda farklı yaklaşımlar ve uygulamalar bulunmaktadır. C.J. Nolan'ın da kaleme aldığı son derlemesinde vurguladığı gibi, tartışmalı hususlar

O'Sullivan ve Mahan'ın 1964 yılında yayınladıkları makalesine kadar uzanmaktadır (126,127).

GDM'un tanımı, tarama zamanı ve yöntemi, tanı kriterleri ve yönetimine ilişkin farklılıklar ve tartışmalar devam etmektedir. Çok sayıda ulusal ve uluslar arası kuruluşların önerileri ve kriterleri arasında önemli ölçüde farklılıklar yerini korumaktadır. Hatta, aynı ülkenin farklı mesleki organizasyonlarının GDM konusundaki duruşları dahi farklılıklar göstermektedir (örn. ADA ve ACOG). ADA'ya göre, GDM açısından düşük risk kriterlerinin tümünü taşıyan hastaların taranmasına gerek yoktur.

NICE ve SIGN benzer şekilde, risk kriterleri veya etnik kökene göre selektif taramadan yanadır (128,129)

ACOG'ye göre tüm gebelerin taranması gerekmektedir.

IDF, benzer şekilde üniversal GDM taramasına destek vermektedir (112, 130).

Ülkemizdeki başlıca kuruluşların (Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diabet Cemiyeti, T.C. Sağlık Bakanlığı) GDM taraması ve yönetimi konusunda net olarak belirlenmiş kriterleri bulunmamaktadır (131-133). Türk Perinatoloji Derneğinin önerisi, ilk trimesterde risk taşıyan gebelerin, 24 - 28. haftalarda ise tüm gebelerin taranması şeklindedir (134).

GDM'a yönelik taramanın zamanlaması konusunda da farklılıklar bulunmaktadır. Buradaki anahtar sözcük "erken"dir. İlgili sorunun henüz asemptomatik olduğu dönemde ortaya çıkarılması ve gereken önlemlerin alınması ile daha geç evrede saptanarak tedaviye yönelik uygulamaların daha geç olarak yapılması arasında erken dönem lehine bulguların ve sonuçların varlığı değişik yöntemlerin kullanılması ve alternatiflerinin geliştirilmesinin gereğini oluşturmaktadır. GDM (veya önerildiği gibi, "gebelikte hiperglisemi", "hyper-glycaemia in pregnancy", HGP) tablosunun düzeltilmesi/tedavisi anlamında diyet, fiziksel aktivite, oral antidiyabetik ajanlar ve insülin gibi çok sayıda seçenekler bulunmaktadır. Olumsuz maternal ve fetal etkilerinin önlenmesi gereği tarama sürecine daha ilk antenatal görüşmede, hatta ideal olarak, gebe kalmadan önce başlanmalıdır. GDM gelişimi bakımından risk oluşturan faktörlerin

(Tablo 5-3) belirlenmesi bunun ilk adımını teşkil edebilir (135 -136). Moses ve ark.'a göre, yaşı ≥30 olan kadınların % 8.5'inde, VKİ ≥ 30 kg/m² olanların % 12.3'ünde, ailesel DM öyküsü olanların da % 11.6'sında GDM tanısı konmaktadır. Birden fazla risk faktörü taşıyan kadınlarda GDM prediksiyon oranı % 61 olarak hesaplanmıştır. Herhangi bir risk faktörü bulunmayanlarda ise GDM tanısı oranı % 4.8 olarak belirlenmiştir (137).

Naylor ve ark.'ın çalışmasına göre hesaplanan GDM riski biraz daha düşüktür - bir risk faktörü bulunan ve herhangi bir risk faktörü taşımayan kadınların GDM tanısı alma olasılığı % 0.9, 2-5 arasında risk faktörü taşıyanların GDM riski % 4-7 düzeyindedir. Risk faktörlerine dayandırılan değerlendirmelerin sensitivitesi % 80, yalancı pozitiftlik oranı da % 13 dolayındadır (138).

GDM tablosunun ve bulgularının yerleşmesi giderek artan insülin direnci ile doğru orantılı olduğundan, gebeliğin çok erken dönemlerinde tarama yapmak, daha sonraki haftalarda ortaya çıkacak olan hastaları gözden kaçırmak ile sonuçlanacaktır.

İlgili tarama testlerine 3. trimestere ertelemek ise, olguların tanısını çok geciktirmek ve yapılabilecek metabolik değişiklikler ve tedavilere zaman kalmaması ile neticelenecektir. Zamanlama konusundaki dengenin optimal olması hedefi ile anabilimsel kaynaklar ve çok sayıda mesleki örgüt taramanın 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmasının gereğini vurgulamaktadır (105, 106, 109, 112).

Çok sayıda merkez ve araştırmacıların GDM'u gebeliğin ilk trimesterinin sonu ile 2. trimesterinin erken haftalarında predikte etme çabaları devam etmektedir. GDM'un daha erken gebelik haftalarında ön görülerek yönetim olanaklarının daha erken olarak uygulamaya konması ile daha az fetal ve maternal etkilenme veya bunun tamamen önlenmesi gibi bir hedefin yanı sıra, oral glikoz yüklemenin zorluk ve pratik olmayan yönleri bu alternatif arayışlarının temel nedenleridir. Örn: Schaefer – Graf ve ark.'a göre, GDM tanısının konduğu sırada fetusların % 20'sinde makrozomiye ilişkin ultrasonografi bulguları zaten mevcuttur (139).

Riskin – Mashiah ve ark.'ın yorumu ile, gebelikte yaşam tarzına ilişkin değişikliklerin yapılabileceği en uygun zaman ilk trimesterin sonudur; bu dönemde

“sabah hastalığı” (emesis/hyperemesis gravidarum) belirti ve bulguları gerilemiş ve yeniden artan iştah nedeni ile ağırlık artışı hızlanmıştır. Sonuç olarak, GDM riski de artacaktır (140).

Most ve ark.’ın çalışmasında, GDM tanısı almış olan 340 hastanın % 29’unun bu durumu ilk antenatal ziyarette ortaya konmuştur; daha erken tanısı konan grubun yaşı daha ileri, VKİ daha yüksek ve ilaç ile glisemi kontrolü ihtiyacı daha fazla olarak belirlenmiştir (28).

İki basamaklı tarama ve tanı algoritması, uygulanma şekli gereği, zaman alıcı ve zordur. Oral glikoz solüsyonları bulantı, kusma, şişkinlik ve baş ağrısına neden olabilir (36). VKİ’ni dikkate almadan herkese aynı dozda glikoz yüklemek, “tüm hastalara aynı beden giysi” uygulaması gibi olmaktadır (141, 142).

Bütün bunların yanı sıra, gebelikte uygulanan OGTT’lerinin, takip eden 1 haftalık sürede tekrarlanabilirlik özelliği % 76-84 aralığındadır (143, 144).

Belirlenmiş olan düşük ve yüksek risk kriterlerine ilaveten (Tablo 5-2, Tablo 5-3), GDM’un prediksiyonuna yönelik çalışmaları iki büyük alt grupta toplamak mümkündür – ultrasonografik incelemeler ve biyokimyasal parametreler.

Cosmi ve ark.’ın çalışmasında “yolk sac” çapının ölçümleri yapılarak, DM’lu hastaların bulguları, normal glisemik kontrolü olanlarla karşılaştırılmıştır. DM’lu hastaların ortalama “yolk sac” çapının daha büyük olduğu sonucuna varılmıştır (145). Ivanisevic ve ark.’ın da bulguları aynı yönde olmuştur (146). Hiperglisemik ortamın hücre membranındaki araşidonik asit ve diğer komponentlerin metabolizmasını bozarak “yolk sac” çapının artışına yol açabileceği ilintisi ile bulgularını yorumlamışlardır.

Papaioannou ve ark.’ları, daha yeni olan çalışmasında gebelik kayıpları ve embriyopatilere ait bulgular bir kenara bırakıldığında, pre-gestasyonel ve gestasyonel diyabetin “yolk sac” çapı değişikliklerine neden olmadığını vurgulamışlardır (147).

Türkiye kaynaklı bir çalışmada (148), artmış nukal saydamlık bulgusunun GDM açısından prediktif olabileceği vurgulanmış ise de, daha yeni olan Luchi ve ark.’larının

çalışmasının sonuçları, nukal saydamlığın ölçümünün GDM'u öngörmede kullanılabilir bir ultrasonografik gösterge olmadığı yönünde yorumlanmıştır (149).

Savidou ve ark. yaklaşık 1100 DM'lu hastanın verilerini incelemiş ve nukal saydamlığın GDM gelişimi bakımından prediktif değer taşımadığı sonucuna varmıştır. Aynı hasta grubunda serbest β – hCG ve PAPP-A değişimleri de ele alınmış ve normal glisemi bulguları taşıyan hastalardan farklı olmadığı gözlemlenmiştir (150).

Smirnakis ve ark.'larının çalışmasında SHBG, CRP ve HOMA indeksi parametrelerindeki değişim ele alınmış ve GDM'u en iyi predikte eden biyokimyasal göstergenin tokluk SHBG değeri olduğu vurgulanmıştır (6).

Gebeliğin ilerleyen haftalarında (28. hafta) gelişecek olan GDM'a, farklı proteinlerin çok daha erken haftalardaki ekspresyonunun öncülük edeceği hipotezinden hareketle yapılan bir araştırmada, 11. haftada ölçümü gerçekleştirilen 23 biyomarker'dan, sadece plazma insülin ve adiponektin düzeylerinin anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır. İnsülin için > 25μIU/mL, adiponektin için <3.5μg/mL "prediktif eşik değer" olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada GDM tanısı için ADIPS kriterleri esas alınmıştır (151).

GDM'un prediksiyonu amacı ile Williams ve ark. ve Lain ve ark.'ın araştırmaları da benzer sonuçlar vermiştir – hipoadiponektinemi gebeliğin erken haftalarında, glisemi düzeylerinin artışından çok önce ortaya çıkmakta ve GDM'u öngörebilmektedir. Adiponektinin insülin rezistansını nasıl bir mekanizma ile etkilediği bilinmemektedir (152, 153).

İlk trimesterde yapılan açlık plazma glikozu ölçümü ile sonraki haftalarda gelişecek GDM, LGA, makrozomi ve sezaryen ile doğum oranları arasında ilişkinin olup olmadığı Riskin – Mashiah ve ark.'ın çalışmasında irdelenmiştir. Açlık plazma glikozunun tayin edildiği ortalama gebelik haftası 9.5 olarak belirlenmiş ve elde edilen değerler < 75 mg/dL ile 100-105 mg/dL olmak üzere 7 aralıkta (bandta) toplanmıştır. <75 mg/dL açlık plazma glikozu değerine sahip hastaların % 1'inde, 90-94 mg/dL arasında değeri olanların % 9.4'ünde, 100-105 mg/dL arasında değere sahip olanların % 11.7'sinde GDM'un ortaya çıktığı saptanmıştır (140).

Başka bir çalışmadan elde edilen verilere göre, ortalama 10. gebelik haftasında yapılan açlık plazma glikozu ölçümlerinin yetersiz oranda spesifisite gösterdiklerinden, prediktif biyomarker olarak kullanılamayacağı vurgulanmıştır (154).

Açlık plazma glikozunun GDM taramalarında "iki eşik değerinin kullanılması" önerisi Agarwal ve ark.'a ait olup, IADPSG'nın tavsiye ettiği yeni GDM tanı kriterleri ile, kısmen de olsa, uyumluluk göstermektedir. Daha düşük olan 4.4 mmol/L (80 mg/dL) plazma glikozu değerinin sensitivitesi daha yüksek olup, GDM tanısını ekarte etmektedir. Daha yüksek olan 5.1 mmol/L (92 mg/dL) değeri ise, daha yüksek spesifisitesi bulunduğundan GDM tanısına götürmektedir. İki eşik değerinin arasında bir açlık plazma glikozuna sahip olan hastalara "ara grupta" olmaları nedeni ile OGTT uygulanması gerekmektedir. Böyle bir yaklaşım ile planlanan OGTT'lerinin yaklaşık % 50'si tasarruf edilmiş olacaktır. GDM tanısı alacak olan hastaların ise % 4.6'sı kapsam dışında kalmış olacaktır. Pratik görünen ve sağlık sisteminin üzerindeki iş yükünü azaltacağı beklenen bu yaklaşım, ne yazık ki, ancak 24-28'inci gebelik haftaları döneminde uygulanabilmektedir (123, 155, 156). Birinci trimesterde yapılacak açlık plazma glikozu ölçümlerinin düşük spesifisite ve yüksek yalancı pozitiflik oranları GDM taramasında kullanımına engeldir (154).

İlk trimesterde yapılacak HbA_{1c} tayini ile tip 2 DM tanısı koymak mümkündür. IADPSG ve ADA'nın önerilerine göre, > % 6.5 gelen sonuç DM teşhisi için yeterlidir (123,157). HbA_{1c} değerlerinin GDM'u olan ve olmayan hastalar grubunda örtüşme gösterdiğinden ve GDM'u dışlayabilecek bir "cut-off" değer belirlenemediğinden dolayı tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (135).

Gebelik giderek artış gösteren bir insülin direnci ile birlikte seyrettiğinden "diyabetojenik bir durum" olarak da tanımlanabilir. Artmış durumdaki insülin direnci pankreatik β-hücrelerin insülin salınımını arttırması ile aşılabilir veya bu iki değişkenin arasındaki fizyolojik denge mekanizmaları bozulur ve/veya yetersiz kalır ise hiperglisemi ortaya çıkmakta ve GDM tablosu yerleşmektedir. Rutin antenatal takiplerde, herhangi bir risk faktörünün bulunmadığı hastalarda, gebeliklerinin 24-28. haftalarında yapılan suprafizyolojik glikoz yüklemesine verilen yanıt değerlendirilmekte ve hastanın durumu "normal" veya "hiperglisemik" olarak tanımlanmaktadır. Klinik yaklaşım ve yönetimdeki uygulamalar da bunu takip etmektedir. 24-28. haftalardaki

suprafizyolojik glikoz yüklemesine hastanın verdiği yanıt insülin direnci düzeyi ile ilintili olduğundan, daha erken gebelik dönemlerindeki insülin sensitivitesi ve insülin direnci ölçümleri bu açıdan prediktif anlam taşıyabilir hipotezi ile, birkaç klinik çalışma yapılmıştır. İnsülin rezistansını ölçen matematiksel modellerin kullanımı bu çalışmaların temelini oluşturmuştur. Örn. Kauffman ve ark. açlık insülin, açlık kan şekeri, HOMA-1, HOMA-1 %B, HOMA-2, HOMA-2 %B ve QUICKI gibi ölçümler ve hesaplamalar yaparak, standart OGTT'nin yerini alabileceğini vurgulamışlardır. 24-28. gebelik haftalarında olan hastalar için belirlenen ve ≥2.95 HOMA-1 indeksi GDM tanısı açısından "cut-off" değeri olarak ifade edilmiştir. Sensitivitesi % 68.0, spesifisitesi % 74.5, yalancı pozitiftlik oranı % 25.5 ve yalancı negatiflik oranı da % 32.0 olarak bildirilmiştir (141).

Grewal ve ark. 298 gebenin ilk trimesterinde açlık kan şekeri, açlık insülin ve 100 g glikoz ile 3 saatlik OGTT ölçümlerini gerçekleştirmiş ve insülin sensivitesi indeksini hesaplamışlardır. Bunlardan biri olan HOMA-IR indeksi, bizim de çalışmamızda kullanılan indeks olup, Matthews ve ark.'ın tanımlamış olduğu şekliyle hesaplanmıştır (72). GDM tanısı için ise Carpenter ve Coustan kriterlerini uygulamışlardır (20,38). Gebelerin ortalama 11. haftasındaki verileri ile hesaplanan HOMA-IR indeksi için belirlenen "cut-off" değer 1.17'dir Söz konusu sınır değerinin GDM'u belirlemedeki sensitivitesi % 80, spesifisitesi ise % 50.4 olarak hesaplanmıştır. Bizim hasta grubumuzda, Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında belirli bir sınır değeri elde edilememiştir, ancak IADPSG'un önerdiği yeni kriterler ışığında yapılan hesaplamalarla ulaşılan "cut-off" değer 2.06'dır. Bu çerçevede değerlendirildiğinde spesifisitesi % 58.7, sensitivitesi % 65.1 ve tanısal OR 2.65 olarak bulunmuştur. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre elde edilen GDM prevalansı bizim çalışmamızda % 4.21, Grewal ve ark.'ın çalışmasında ise % 15.49 olarak ortaya çıkmıştır. Hint toplumunda daha yaygın olan DM'un bir yansıması olarak düşünülen bu farklılık, etnik temele dayanmaktadır. Elde etmiş oldukları ortalama açlık insülin düzeyleri (normal olgularda 7.94±5.01 µIU/mL, GDM'lu olgularda 9.71±3.3 µIU/mL) bizim çalışmamızdaki muadil değerlerden (normal olgularda 12.71±0.49 µIU/mL, GDM'lu olgularda 15.83±11.04 µIU/mL) çok daha düşük olduğundan, hesaplanan HOMA-IR indeksi "cut-off" değeri de daha düşüktür. Her iki çalışmada ulaşılan HOMA-IR indeks

değerleri farklılık gösteriyor olsa da, sensitivite ve spesifisite düzeyleri birbirine yakın olup, sınırlı olarak kabul edilmelidir (158).

Bito ve ark.'ın çalışmasında, 16 haftadan daha küçük ve GDM açısından bir veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların açlık ve postprandial 2. saat insülin değerlerinin yanı sıra, 75 g ile 2 saatlik OGTT sonuçları irdelenmiştir. 24-28. ve 32-34. haftalarda tekrar edilen OGTT verileri ile kıyasladıklarında, serum insülin değerlerinin (açlık $\geq$30 mIU/L, postprandiyal 2. saat $\geq$70 mIU/L GDM gelişimini sırasıyla, % 69.2 ve % 92.3 sensitivite ve % 96.4 ve % 85.7 spesifisite ile predikte edebileceğini vurgulamışlardır (7).

Grewal ve ark., Bito ve ark. ve bizim çalışmamızdaki açlık insülin düzeylerine bakıldığında, önemli ölçüde farklılıkların olduğu anlaşılmaktadır. Sırasıyla, verilen "cut-off" değerler 7.45 µIU/mL, 30 mIU/L ve bizim hasta grubumuzdaki ortalama değer 15.83 µIU/mL şeklindedir. Temelinde yatan nedenler etnik farklılık ve risk faktörü veya risk faktörlerinin varlığı olabilir.

Ülkemizden gelen bir prospektif ve çift-kör çalışmada Özçimen ve ark. 271 gebenin 10-14. hafta dönemindeki açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA-IR indeks değerlerini ele almış ve 24-28. hafta dönemindeki 100 g glikoz ile OGTT sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre tanı alan GDM olgularının prevalansı % 7.9 olarak hesaplanmıştır. Yapılan analizde HOMA-IR indeksi için "cut-off" değer olarak belirlenen 2.60 sınırının % 100 sensitivite ve % 94 spesifisite ile GDM'u predikte edebildiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızın verileri ile kıyaslandığında, GDM prevalansının yaklaşık iki kat daha yüksek olması dikkat çekicidir. Konya bölgesine özgü beslenme şekli, obezite ve genetik eğilim bu farklılığın nedeni olabilir. HOMA-IR indeksi için hesaplanmış olan 2.60 sınır değeri, hem başka bir Türk çalışmasından (Gökçel ve ark., sağlıklı erişkinlerde HOMA-IR indeksi için 2.24±1.26 sınır değerine ulaşmışlardır), hem de bizim çalışmamızdan elde edilen sınır değere kıyasla daha yüksektir. Bu durum Özçimen ve ark.'ın hasta grubunun ortalama VKİ'in daha yüksek olması ile açıklanabilir (24.8±4.8 kg/m²'ye karşın 22.94±9.47 kg/m² (75,120).

Bizim çalışmamızda GDM tanısı için kullanılması öngörülen Carpenter ve Coustan kriterleri ışığında sadece 12 hastalık küçük bir grubun meydana çıkmış olması istatistiki analiz sürecini zora sokmuştur. ROC eğrisi analizi ile HOMA-IR indeksi için uygun bir "cut-off" değeri belirlemek mümkün olmamıştır. Çalışmanın devam etmekte olduğu dönemde IADPSG'un GDM tanısı ve taranmasına ilişkin yeni kriterlerinin ilan edilmesi ve ADA tarafından da benimsenmesi üzerine, eldeki veriler bu çerçevede bir kez daha analiz edilmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda, IADPSG'un yeni kriterleri doğrultusunda tanı konan GDM'un prevalansı % 15.08 olarak belirlenmiştir. ROC eğrisi analizi sonucunda, HOMA-IR indeksi için 2.065 "cut-off" değeri saptanmış ve düşük spesifisite, (% 58.7), sensitivite (% 65.1) ve OR (2.65) ile gebeliğin daha sonraki haftalarında ortaya çıkabilecek GDM'u predikte ettiği anlaşılmıştır. Negatif prediktif değerin 0,904 olması sayesinde HOMA-IR < 2.065 olan hastaların GDM taraması daha ileri haftalara ertelenebilir (24-28. hafta yerine 32-34. hafta). HOMA-IR ≥ 2.065 olan gebelerde ise, bir grup hasta için gerekli olmadığı halde, diyet önlemleri ve arttırılmış fiziksel aktivite önerileri ile yönetim şeklini benimsemek yerinde olacaktır. 24-28. haftalarda gerçekleştirilecek OGTT'leri de GDM tanısı kesin olarak konur veya dışlanır ise, antenatal takipte izlenecek yok çizilmiş olacaktır.

ACOG, maternal ve neonatal sonuçlar üzerine olumlu etki anlamında yeterli kanıt bulunmadığından ve sağlık giderlerini önemli ölçüde arttıracağı endişesi ile IADPSG'un yeni tarama ve tanı kriterlerini benimsememiştir. GMD'un giderek artan insidansı ve üniform tarama ve tanı yöntemlerinin belirlenmesi yönündeki ihtiyaca vurgu yapılmış ve bu konuda yapılacak konsensus toplantısından ortak strateji geliştirilmesi anlamında beklentilerin olduğu ifade edilmiştir (112).

GDM'la ilgili tartışmalar devam etmektedir. Tarama, tanı ve yönetiminde takip edilecek yol konusunda fikir ve eylem birliği henüz sağlanamamıştır. Bu yönde sarfedilecek daha fazla çaba, yapılacak daha fazla çalışmalara ve zamana ihtiyaç olduğu açıktır.

6. SONUÇLAR

Dünya genelinde giderek yaygınlaşan obezite DM'un prevalansının da artmasına neden olmaktadır. Fizyopatolojik gelişim mekanizması anlamında aynı hastalığın iki farklı dönemi veya aşaması gibi ele alınan tip 2 DM ve GDM tanı kriterleri ve tarama stratejileri açısından tartışmalar ve farklı yaklaşımlar devam etmektedir. Gebelikte diabetes mellitus'un olabildiğince erken haftalarda tanısının konması ile fetal dokuların daha uzun süre ile hiperglisemiye maruziyeti önlenmiş olacaktır. Bu açıdan yarar sağlayabileceği düşünülen çok sayıda biyokimyasal göstergeler muhtelif çalışmalara konu edilmiş ve erken tanı için prediktivite değerleri tartışılmıştır. GDM olgularında artan insülin direncini ortaya koyan ve matematiksel bir model olan HOMA-IR indeksinin hesaplanması bizim çalışmamıza konu olmuştur. Gebeliğin 10-14. haftalarında rutin antenatal takip sırasında AKŞ ve açlık insülin düzeyleri, BMI ve diğer biyokimyasal parametreler tayin edilmiştir. 24-28. haftalar aralığında da, 75 g ile OGTT yapılarak, GDM tanı kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre GDM tanısı alan hastaların daha erken gebelik haftalarında sahip oldukları AKŞ, açlık insülin düzeyleri ve 75 g oral glikoz yükleme sonrası glisemi değerlerinin tümü ortaya koydukları daha yüksek HOMA-IR indeksi ile korelasyon göstermiştir. Diğer bir ifade ile, söz konusu indeks gebeliğin 10-14. haftalarında artmış olan insülin direncini ortaya koymakta ve 24-28. haftalar döneminde GDM tanısı alacak olan hastalara işaret etmektedir. Eldeki verilerin ROC eğrisi analizi ile belirli bir eşik değer HOMA-IR indeksi belirlenememiştir. Bu nedenle, hastaların parametreleri IADPSG tarafından önerilen yeni kriterler ışığında ikinci kez değerlendirilmiştir. Söz konusu kriterlere göre GDM tanısı alan hastaların da AKŞ, açlık insülin ve 75 g OGTT ile ulaşılan glisemi düzeyleri, daha yüksek bulunan HOMA-IR indeksi ile korelasyon göstermiştir. GDM olarak ele alınan hasta sayısı artmış olduğundan, yapılan ROC eğrisi analizi ile, HOMA-IR indeksi için 2.065 "cut-off" değeri belirlenmiştir. Söz konusu eşik değerinin sınırlı spesifisite, sensitivite ve OR özellikleri nedeni ile erken gebelik haftalarında GDM'u predikte edebilme özelliği konusunda temkinli olunması gereği açıktır. Negatif prediktif değeri yüksek olduğundan, OGTT'in, insülin direncinin iyice yükseldiği üçüncü trimestere (32-34. haftalara) kadar ertelenmesine olanak verebilir. Bu süre zarfında, daha yüksek HOMA-IR indeksine sahip hastalara, bir kısmı için gerekli

olmayacağı riskini göze alarak, diyet ve fiziksel aktiviteleri konusunda öneriler sunulabilir.

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus gebelikle birlikte ortaya çıkan veya ilk olarak gebelikte tanısı konan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Toplumlardaki ağırlık artışı ve obezite oranlarının giderek yükselmesine paralel olarak GDM prevalansı da artmaktadır. Makrozomi, omuz distosisi, doğum esnasında fiziksel yaralanma, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, solunum problemleri ve çocukluk çağında obezite gibi fetal ve neonatal risklerin yanı sıra, preeklampsi, sezaryen ile doğum oranında artış ve ilerideki yaşamında tip 2 diabetes mellitus görülme riskinde artış gibi maternal sonuçları da beraberinde getirmektedir. Çok sayıda ulusal ve uluslar arası kuruluş GDM'un tarama ve tanı kriterleri konusunda önerilerde bulunmuş ve durumun daha erken gebelik haftalarında ele alınmasının gereğine vurgu yapmıştır. Bu sayede fetal dokuların hiperglisemi ve daha uzun vadede diğer metabolik etkilerden korunması sağlanmaya çalışılacaktır. GDM'ta artmış olan insülin direncinin daha erken gebelik haftalarında ortaya konması ve bunun ışığında da hastaların yönetimi için daha uzun zaman tanınması çok sayıda klinik çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bizim ele aldığımız 285 kişilik hasta grubunda, gebeliklerinin 10-14. haftalarında açlık kan şekeri, açlık insülin, vücut kitle indeksi ve diğer rutin biyokimyasal parametreler tayin edilmiştir. Gebeliklerinin 24-28. haftalarında 75 g ile OGTT yapılarak, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre GDM tanısı alan ve normal olarak değerlendirilen gruplar kıyaslanmıştır. GDM'lu olan hastaların açlık kan şekeri, açlık insülin ve OGTT'in tüm değerlerinin HOMA-IR indeksi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Diğer bir ifade ile, ilk trimesterde belirlenen HOMA-IR indeksi, daha sonraki haftalarda ortaya çıkması muhtemel GDM'u predikte edebilir. Bu kriterler ışığında tanı konan GDM prevalansı % 4.21 olarak belirlenmiştir. Eldeki veriler ROC eğrisi analizi ile belirli bir "cut-off" değerine ulaşmamız için yeterli olmamıştır.

IADPSG'un önerdiği yeni kriterler doğrultusunda yapılan ikinci değerlendirme sonucunda GDM'un prevalansı %15.08 olarak belirlenmiştir. ROC eğrisi analizi ile HOMA-IR indeksi için 2.065'lik bir "cut-off" değer saptanmıştır. Sensitivitesinin % 65.1, spesifisitesinin % 58.7 ve OR'un 2.65 olması nedeni ile, GDM'u erken gebelik haftalarında predikte edebilmesi konusundaki değeri sınırlıdır. Negatif prediktif

değerinin 0.904 olarak hesaplanmış olmasından dolayı, HOMA-IR indeksi < 2.065 olan hastaların OGTT'in yapılması 24-28. haftalar yerine, 32-34. haftaya kadar ertelenebilir.

Anahtar sözcükler: gestasyonel diabetes mellitus, açlık kan şekeri, açlık insülin, "homeostasis model assessment-insulin resistance" (HOMA-IR) indeksi, oral glikoz tolerans testi

SUMMARY

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a carbohydrate intolerance that begins or is first recognized during pregnancy. The prevalence of GDM in many societies is increasing, probably because of the increasing rates of overweight and obesity. This condition is associated with increased risks for he fetus and newborn, including macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome and chilhood obesity. Maternal risks include preeclampsia, cesarean delivery and an increased risk of developing type-2 diabetes later in life.

Many national and international medical organizations, along with expert panels and working groups, have issued specific guidelines with recommendations for screening and diagnosing GDM and with emphasize on the earlier recognition of the condition. Numerous clinical studies have been performed in order to reveal increased insulin resistance in GDM patients during the earlier weeks of their pregnancies with the aim of providing longer time period of proper management. In our study 285 pregnant patients were enrolled with their fasting blood glucose, fasting insulin, body mass index and other routine biochemical parameters obtained during the 10-14 weeks of pregnancy. All the subjects were screened again during the 24-28 weeks of pregnancies with 75-g 2-hour glucose tolerance test. Those diagnosed as having GDM according to the Carpenter and Coustan's criteria were compared to the patients with normal parameters. Fasting blood glucose, fasting insulin and all the values of oral glucose tolerance test (OGTT) of the GDM patients are found to be correlated with the "homeostasis model assessment-insulin resistance" (HOMA-IR) index. In other words, HOMA-IR index calculated during the first trimester of pregnancy can be predictive for the GDM occurring later. The prevalence of GDM according to the Carpenter and Coustan's criteria was 4.21 %. Data were insufficient to identify a specific cut-off value for the HOMA-IR index to be used in prediction of GDM.

Following this, our data were evaluated secondly according to the recently proposed criteria by the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG). The prevalence of GDM in our study population increased to 15.08 %. A cut-off value of 2.065 was calculated for HOMA-IR index to predict the occurrence of

GDM later in pregnancy with a sensitivity of 65.1 %, specificity of 58.7 % and OR of 2.65, considered to be of limited significance. Regarding the negative predictive value of 0.904, patients with HOMA-IR index < 2.065 in the first trimester of their pregnancies can be screened for GDM by OGTT later in the third trimester (during the 32-34 weeks, instead of 24-28 weeks).

Keywords: gestational diabetes mellitus, fasting blood glucose, fasting insulin, "homeostasis model assessment-insulin resistance" (HOMA-IR) index, oral glucose tolerance test

KAYNAKLAR

1. Davey RX. Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. Curr Diabetes Rev 2005;1 (2):203-13.

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

3. Schaefer-Graf UM, Kleinwechter H. Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev 2006;2(3):343-52.

4. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34(2):173-99.

5. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. Semin Perinatol 2007;31 (3):176-84.

6. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M et al. Prediction of gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. Am J Obstet Gynecol 2007;196:410.e1-410.e7.

7. Bito T, Foldesi I, Nyari T et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. Diabet Med 2005;22:1434-9.

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

9. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Australian Carbonhydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial

Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 16:2477-86.

10. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:307.

11. Global burden of diabetes; In: Diabetes Atlas, 2nd ed. Bruxelles, International Diabetes Federation, 2003, pp: 15-111.

12. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. Diabetes Care 1998;21:1414-31.

13. Callahan ST, Mansfield JM. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. Curr Opin Pediatr 2000;12:310-5.

14. Kitagava T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. Clin Pediatr (Philadelphia) 1998;37:111-5.

15. Tammaa A, Teich G, Scholl T, Salzer H. Ethniscie Erbe als Risikofactor für Diabetes gestationis in Mitteleuropa. Geburtshilfe Frauenheilkd 2001;61:142.

16. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. Obstet Gynecol 2004;103:526.

17. Harder T, Franke K, Kohlhoff R, Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type1. Gynecol Obstet Invest 2001;51:160.

18. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1988;48:1807.

19. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, et al. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. Diabetes Care 1995;18:1029.

20. American Diabetes Association: Position statement. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1):S88.

21. Powers AC: Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine,17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008; p:2275-304.

22. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. Lancet 2002;359:1690.

23. Getahun D, Nath C, Ananth CV, et al. Gestational diabetes in the United States: Temporal trends 1989 trough 2004. Am J Obstet Gynecol 2008;198:525. el.

24. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30:S141.

25. Sheffield JS, Casey BM, Lucas MJ, et al. Gestational Diabetes: Effect of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gynecol Invest 1999;6:6A.

26. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S251e60.

27. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;182:346.

28. Most OL, Kim JH, Arslan AA, et al. Maternal and neonatal outcomes in early glucose tolerance testing in an obstetric population in New York City. J Perinat Med 2009;37:114-7.

29. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1165.

30. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47:307.

31. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care 2007; 30:2287.

32. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. Pediatr Endocrinol Rev 2005; 3:104.

33. Fraser R, Farrel T: Diabetes. In: James D (ed): High risk pregnancy, management options, 4th ed., Saunders-Elsevier Inc., St. Louis, 2011;pp:795-811.

34. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, et al. Which cut off level should be used in screening for glucose intolerance n pregnancy? Am J Obstet Gynecol 1998;179:179.

35. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes mellitus screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendation . Am J Obstet Gynecol 1999;181:798.

36. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. Obstet Gynecol 2001; 98:525-38.

37. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1:S62.

38. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:768.

39. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, et al. Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? Am J Obstet Gynecol 1986; 154:1031.

40. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003; 101:380.

41. Weiss PAM, Haeusler M, Kainer F, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous concentrations. Am J Obstet Gynecol 1998;178:830.

42. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991.

43. Ecker JL, Greene MF. Gestational diabetes-setting limits, exploring treatment. N Eng J Med 2008;358:2061.

44. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, et al. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1154.

45. Pitteloud N, Binz K, Caufeld A, et al. Ketoacidosis during gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21:1031.

46. Hagay ZL, Schachter M, Pollack A. Development of proliferative retinopathy in a gestational diabetes patient following rapid metabolic control. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;57:211.

47. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes- a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862.

48. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care 2001;24:659.

49. Buchanan TA. Pancreatic B cell defects in gestational diabetes: Implication for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:989.

50. Sheffield JS, Butler Coster EL, Casey BM, et al. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol 2002;100:925.

51. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, et al. Class A1 gestational diabetes : A meaningful diagnosis? Obstet Gynecol 1993; 82:260.

52. Johnstone FD, Nasrat AA, Prescott RJ. The effect of established and gestational diabetes on pregnancy outcome . Br J Obstet Gynaecol 1990;97:1009.

53. Mahony R, Walsh C, Foley ME, et al. Outcome of second delivery after prior macrosomic infant in woman with normal glucose tolerance. Obstet Gynecol 2006;107:857.

54. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, et al. Evaluation of body composition of large for gestational age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose levels. Am J Obstet Gynecol 2004;191:804.

55. McFarland MB, Langer O, Fazioni E, et al. Anthropometric body composition differences in large for gestational age, but not appropriate-for-gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. J Soc Gynecol Investig 2000;7:231.

56. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, et al. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal mortality. JAMA 1993;26:609.

57. Starcevic V, Djelmis J, Ivanisevic M, Mayer D. The effect of glycemia on early embryonic development in diabetic pregnancies. Prenat Neonatal Med 2001;6:208.

58. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offsprings of diabetic mothers. Relationship to fetal insulinemia. Diabetes Care 1995;18:611.

59. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, et al. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational diabetes. Diabetologia 1997;40:1094.

60. Ryan EA, Liu D, Bell RC, et al. Long term consequences in offsprings in diabetes in pregnancy: Studies with synergic islet transplanted streptozotocin-diabetic rats. Endocrinology 1995;2:10.

61. Linn T, Loewk E, Schneider K. Spontaneus glucose intolerance in the progeny of lowe dose streptozotocin-induced dabetic mice. Diabetologia 1993;36:1245.

62. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:681.

63. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.

64. Matsuda M, Defronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care. 1999;22:1462-70.

65. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. Med J Aust. 1998;169:537-40.

66. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979;236:E667– E677.

67. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402–10.

68. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5457-64.

69. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. Diabetes Res Clin Pract 2000;47:177-84.

70. Hatun Ş.Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2003; 7(2): 23-6.

71. Piatti PM, Monti ID, Caumo A, Santambrogio G, Magni F, Galli-Kienle M, Costa S, Pontiroli AE, Alberti KG, Pozza G. The continuous low dose insulin and glucose infusion test: a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:34–40.

72. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412– 9.

73. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care 1998;21:2191–2.

74. IDF Press Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2006 [cited 2006 Feb 3]. Available from: http://www.idf.org/webdata/ docs/IDF-metasyndrome-definition.pdf

75. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. Diabetes Obes Metab 2003;5:126–30.

76. Cohen O, Epstein GS, Weisz B, Homkos CJ, Sivan E. Longitudinal assessment of insulin sensitivity in pregnancy. Validation of the homeostasis model assessment. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64:640–6.

77. Kirwan JP, Huston PL, Kalhan SC, Catalamo PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal

glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2002;24: 1602–7.

78. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30 Suppl 2:251-60.

79. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A Multicenter randomised treatment trial of mild gestational diabetes. New Engl J Med 2009;361:1339-48

80. Rizzo TA, Doeley SL, Metzger BE, et al. Prenatal and perinatal influences on long term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1753.

81. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, et al. Overweight obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1768.

82. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, et al. Prospective study of gestational diabetes mellitus in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. Am J Epidemiol 2004;159:663.

83. Brankston GH, Mitchell BF, Ryan EA, et al. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2004;190:188.

84. Gedeon C, Behravan J, Koren G et al. Transport of glyburide by placental ABC transporters: implications in fetal drug exposure. Placenta 2006;27:1096-102.

85. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G: Perfusion studies of glyburide transfer across human placenta: implications for fetal safety. Am J Obstet Gynecol 2006;195:270-4.

86. Klieger C, Pollex E, Koren G: Treating the mother-protecting the unborn: the safety of hypoglycemic drugs in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21:191-6.

87. Hebert MF, Naraharisetti SB, Ma X et al. Are we guessing glyburide dosage in the treatment of gestational diabetes? The pharmacological evidence for better clinical practice. Am J Obstet Gynecol 2008;197:S25-31.

88. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. Am J Obstet Gynecol 2005;193:118-25.

89. Langer O, Conway DL, Berkus MD et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:1134-8.

90. Moretti ME, Rezani M, Koren G: Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. Ann Pharmacother 2008;42:483-90.

91. Maymone AC, Baillargeon JP, Menard J, Ardilouze JL: Oral hypoglycemic agents for gestational diabetes mellitus? Expert Opin Drug Saf 2011;10:227-38.

92. Shimmack G, Defonzo RA, Musi N: AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab 2006;8:591-602.

93. Rowan JA, Hague WM, Gao W et al. Metformin vs insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-15.

94. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001;75:46-52.

95. Glueck CJ, Wany P, Kobayashi S et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002;77:520-5.

96. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P: Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008;89:625-34.

97. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curer LB: Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;115;55-9.

98. Silva JC, Pacheco C, Bizato J et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. Int J Gynaecol Obstet 2010;111:37-40.

99. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstet Gynecol 2009;113:193-205.

100. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NICE, 2008;www.nice.org.uk/CG063 .

101. Kalyoncu NI, Yarıs F, Ulku C et al. A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. Reprod Toxicol 2005;19:563-4.

102. Bertini AM, Silva JC, Taborda W et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat Med 2005;33:519-26.

103. Jovanovic-Pterson L, Bevier W, Peterson CM: The Santa Barbara County Health Care Services Program: Birthweight change concomitant with screening for and

treatment of glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? Am J Perinatol 1997;14:221-5.

104. de Veciana M, Trail PA, Evans AT et al. A comparison of oral acarbose and insulin in women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2002;99:S5-10.

105. Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG: Diabetes mellitus complicating pregnancy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds), Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies, 5th ed. Churchill Livingstone, Elsevier Inc., Philadelphia, 2007;pp:976-1010.

106. Moore TR, Catalano P: Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD (eds), Creasy and Resnik's Maternal – Fetal Medicine: Principles and Practice, 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009;pp:953-93.

107. Kirwan JP, Haguel-de Mouzon S, Lepercq J et al. TNF α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002;51:2207-13.

108. Xiang AH, Peters RH, Trigo E et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:848-54.

109. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds), Williams Obstetrics, 23rd ed.,The McGraw-Hill Co. Inc. New York, 2010;pp:1104-25.

110. Baraban E, McCoy L, Simon P: Increasing prevalence of gestational diabetes and pregnancy-related hypertension in Los Angeles County, California, 1991-2003, Prev Chronic Dis 2008;5:A77-82.

111. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United

States, 2011.Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, 2011, www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs-2011.pdf

112. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 504, September 2011, www.acog.org/~/media/Committee opinion

113. Lawrence JM, Contreras R, Chen W et al. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care 2008;31:899-904.

114. Kim SY, England I, Wilson HG et al. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. Am J Public Health 2010;100:1047-52.

115. Buckley BS, Harreiter J, Damm P et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. Dia Med 2011, doi:10.1111/J.1464-5491.2011.03541.

116. Anderberg E, Kallen K, Berntorp K et al. A simplified oral glucose tolerance test in pregnancy: compliance and results. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1432-6.

117. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Clin Pract 2003;18:39-43.

118. Erem C, Cihanyurdu N, Değer o et al. Screening for gestational diabetes mellitus in Northeastern Turkey (Trabzon City). Eur J Epidemiol 2003;18.39-43.

119. Karcaaltıncaba D, Kandemir O, Yalvac S et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated

by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. Int J Gynecol Obstet 2009;106:246-9.

120. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC et al. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. Gynecol Endocrinol 2008;24:224-9.

121. Kurtbas H, Keskin HL, Avsar AF et al. Effectiveness of screening for gestational diabetes during the late gestational period among pregnant Turkish women. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:520-6.

122. Gok T, Tarım E, Bagis T: Isolated abnormal value during the 3-hour glucose tolerance test: which value is associated with macrosomia? J Mat Fet Neonat Med 2011;24:1039-41.

123. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care 2010;33:676-82.

124. Whitelaw B, Gayle C: Gestational diabetes. Obstet Gynecol Reprod Med 2010;21:41-6.

125. Lapolla A, Dalfia MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D: New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011;28:1074-7.

126. Nolan CJ: Controversies in gestational diabetes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25:37-49.

127. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-85.

128. ADA 2011 Guidelines. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2011, Diabetes Care 2011;S4-S10.

129. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of diabetes. Guideline 116 March 2010, www.sign.ac.uk

130. International Diabetes Federation. Global guideline on pregnancy and diabetes 2009, www.idf.org/global-guideline-pregnancy-and- diabetes

131. Türkiye Diyabet Vakfı, Şişli, İstanbul, www.turkdiab.org

132. Türk Diabet Cemiyeti, Şişli, İstanbul, www.diabetcemiyeti.org

133. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sıhhiye, Ankara, www.saglik.gov.tr

134. Şen C (ed): Sağlık Personeli için gebelikte izlem ve doğum, Depar Matbaacılık ve Reklamcılık San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 2006;s:16-8.

135. Waugh NR, Pearson D, Royle P: Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and controversy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:553-71.

136. Waugh NR, Royle P, Clar C et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. Health Technology Assessment 2010;14:45-9.

137. Moses R, Griffiths RD, Davis W: Gestational diabetes: Do all women need to be tested? Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35:387-92.

138. Naylor CD, Sermer M, Chen E et al. Selective screening for gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1997;337:1591-5.

139. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2003;26:193-8.

140. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A et al. First- trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2009;32:1639-43.

141. Kauffman RP, Castracane VD, Peghec D et al. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: A preliminary study. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1576-84.

142. Hanna FW, Peters JR: Screening for gestational diabetes: past, present and future. Diabet Med 2002;19:351-8.

143. Espinoza de los Monteros A, Parra A, Carino N, Ramirez A: The reproducibility of the 50-g, 1-hour glucose screen for diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol 1993;82:515-8.

144. Catalano PM, Arallone DA, Drago NM, Amini SB: Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1993;169:874-81.

145. Cosmi E, Piazze JJ, Ruozi A et al. Structural-tridimensional study of yolk sac in pregnancies complicated by diabetes. J Perinat Med 2005;33:132-6.

146. Ivanicevic M, Djelmis J, Jalsovec D, Bljajic D: Ultrasonic morphological characteristics of yolk sac in pregnancy complicated with type-1 diabetes mellitus. Gynecol Obstet Invest 2006;61:80-6.

147. Papaioannou GI, Syngelaki A, Maiz N et al. Yolk sac diameter in early pregnancy in maternal diabetes mellitus. Gynecol Obstet Invest 2012;73:16-20.

148. Kelekci S, Yilmaz B, Savan K et al. Can increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy predict gestational diabetes mellitus? J Obstet Gynaecol 2005;25:579-82.

149. Luchi C, Schifano M, Nanini C et al. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? Gynecol Endocrinol 2011;27:782-4.

150. Savidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M et al. First trimester maternal serum free β-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. BJOG 2012;119:410-6.

151. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol 2008;45:157-65.

152. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2306-11.

153. Lain KY, Daftary AR, Ness RB et al. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. Clin Endocrinol 2008;69:407-11.

154. Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G et al. Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. Obstet Gynecol 2003;101:1197-203.

155. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J et al. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes in a multi-ethnic, high-risk population. Diab Med 2000;17:720-6.

156. Agarwal MM, Weigl B, Hod M: Gestational diabetes screening: The low-cost algorithm. Int J Gynecol Obstet 2011;115:S30-S33.

157. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35:S64-S71.

158. Grewal E, Kansara S, Kachhawa G et al. Prediction of diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects. Metabolism 2011; doi: 10.1016/J.metabol.2011.10.009.

EKLER

EK - 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu form, katılmanız önerilen araştırma ile ilgili olarak Sizi önceden bilgilendirmek amacı ile hazırlanmıştır. Araştırmaya katılıp katılmama konusundaki kararınızı kolaylaştırması hedeflenmiştir.

Gebelikte ortaya çıkan gizli şeker hastalığı, tüm gebeliklerin % 2-14'de görülmekte ve hem mevcut, hem de daha sonraki gebelikler açısından önem taşımaktadır. Hastanın uzun vadede yaşamını da etkileyebilecek özelliktedir. Halen devam etmekte olan gebelikte gizli şeker hastalığı saptandığı takdirde, gerekli diyet önlemleri alınmaz ve egzersiz/yürüyüş programı uygulanmaz ise, bebeğin aşırı ölçüde irileşmesi (3800 g'dan daha ağır olması) durumu ortaya çıkabilir. Bundan dolayı da sezaryen ameliyatı ile doğum kararı alınabilir veya hazne yolu ile doğum esnasında bebeğin omzunun takılması ve zor doğum sürecine girilmesi riski gelişebilir. Çok sayıda ilimsel araştırma ile gebelikte şeker hastalığı riskinin önceden ve mümkün olduğunca erken haftalarda/aylarda belirlenmesi amaçlanmıştır. Kanda şeker ve insülin ölçümü de bunlara örnektir. Belirli seviyelerin aşılması durumunda, özel diyet, egzersiz ve ilaçlarla önlem alınması ve kısa ve uzun dönem istenmeyen sonuçlarının engellenmesi mümkündür. Bu çalışma ile gebeliğin ilk 3 ayında alınacak kan örneğinde açlık kan şekeri ve insülin miktarları tayin edilecek ve 6-7. aylarda yapılacak şeker yüklemesi testinin sonuçları ile karşılaştırılacaktır. Erken dönemdeki ölçümlerin yol gösterici olup olmadığı konusu aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Katılmaya karar verdiğiniz takdirde, gebelik takip süreciniz doğal akışında devam edecektir. Diğer bir ifade ile, araştırma Sizin açınızdan, doğumunuzla birlikte son bulacaktır. Size yönelik deneysel bir uygulama olmayıp, sadece aralıklarla olağan (3. ay ve 6-7.aylarda) kan tahlilleri ve şeker yüklemesi ve şeker seviyesi ölçümleri yapılacaktır. Sonuçlarınız diyet, egzersiz/yürüyüş veya ilaç tedavisi gerektirir ise, Size ayrıca bildirilecektir. Araştırma süreci içerisinde herhangi bir rahatsızlık veya risk ile karşılaşmanız beklenmemektedir. Söz konusu şeker ve insülin ölçümleri sadece

tetkik mahiyetinde olup, tedavi özelliği yoktur. Size herhangi bir şekilde, şimdi veya daha sonra, zarar veya rahatsızlık verme riski taşımamaktadır.

Araştırmada 300 gönüllünün yer alması hedeflenmiştir.

Araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Şimdi katılmayı kabul etmiş olsanız bile, daha sonra devam etmek istemediğiniz takdirde, ayrılabilirsiniz. Bundan dolayı gebeliğinizin takip ve seyrinde herhangi bir aksama olmayacaktır.

Tıbbi durumunuzda ortaya çıkabilecek değişikliklerden dolayı, araştırmacılar gerekli görür ise, Sizin rızanıza bakılmaksızın, çalışma dışında bırakılabilirsiniz.

Çalışma süreci içerisinde Size uygulanacak testler/ölçümler nedeni ile, Siz veya sosyal güvenliğinizi sağlayan kurum herhangi bir mali yük altına girmeyecektir.

ONAM FORMU

"Gebelikte ortaya çıkan gizli şeker hastalığının ilk 3 ayda saptanması" başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hasta Adı, Soyadı:	Tarih	İmza
Veli Adı, Soyadı:	Tarih	İmza
Doktor Adı, Soyadı:	Tarih	İmza
Tanıklık eden Kurum		
Yetkilisi Adı, Soyadı	Tarih	İmza