



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTER MATERNAL YAĞ DOKU ÖLÇÜMÜNÜN GESTASYONEL DİYABETİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ

Dr. Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTER MATERNAL YAĞ DOKU ÖLÇÜMÜNÜN GESTASYONEL DİYABETİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ

Dr. Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli MİHMANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlamaya çalışan, iyi birer uzman hekim olarak yetişmemiz için her türlü desteğini arkamızda hissettiğimiz klinik şefimiz ve değerli hocam Prof. Dr. Veli MİHMANLI'ya ve tezimin hazırlanmasında her aşamasında emeği olan, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren başasistanımız Op. Dr. Hicran ACAR ŞİRİNOĞLU'na,

Asistanlığımın başından beri gelişimime katkıda bulunan, kendilerinden çok önemli tecrübeler edindiğim, mesleki bilgi ve görgüsüyle ışık olan, her zorlukta ve ihtiyaç duyduğum her anda desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Simten GENÇ, Doç. Dr. Miraç ÖZALP, Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA ve Prof. Dr. Özgür AKBAYIR'a; Beraber çalışma fırsatı bulmaktan her zaman mutlu olduğum klinik uzmanlarıma,

İstanbul Tıp Fakültesi'nde henüz öğrenciyken hastalara ve öğrencilere olan yaklaşımıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum seçmemde büyük etkisi olan, asistanlığım boyunca her zorluğumda, her düştüğümde yanımda olan, yol gösteren Prof. Dr. Ercan BAŞTU'ya,

Bu klinikten çıkıp da hayatıma giren, kıymetli dostlarım, eşkıdemlerim Dr. Ali ATASOY, Dr. Melike EREN ve Dr. Burcu Gülşah BALCI'ya,

Bu süreçte beraber yol aldığımız, kazanımlarımızı paylaştığımız, asistanlık eğitimlerini tamamlamış ya da halen devam eden tüm meslektaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, yaşadıkları tüm zorluklara rağmen her zaman yanımda olan, biricik anne ve babama,

Hayatımı ilk günden beri her anlamda güzelleştiren ve hayatıma anlam katan, canım eşim Dr. İrem KUTER EMEKLİOĞLU'na,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla…

Dr. Çağdaş Nurettin EMEKLİOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....iii
İÇİNDEKİLER.....iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....vii
TABLOLAR DİZİNİ.....viii
ÖZET.....ix
ABSTRACT.....xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....3
2.1.2. Prevalans.....4
2.1.3. Risk Faktörleri.....4
2.1.4. Patofizyoloji.....5
2.1.5. Tanı ve Tarama.....7
2.1.6. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....8
2.1.6.1. Erken Dönem Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....8
2.1.6.2. Geç Dönem Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....10
2.1.7 Gestasyonel Diabetes Mellitusta Takip ve Tedavi.....11
2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişikliği.....11
2.1.7.2. Kan Şekeri Takibi.....12
2.1.7.3. Medikal Tedavi.....12
2.1.7.3.1. İnsülin.....12
2.1.7.3.2. Oral Antidiyabetikler.....13
2.2. Maternal Obezite ve Yağ Doku Ölçümü.....14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....15
4. BULGULAR.....18
5. TARTIŞMA.....22

6. SONUÇ.....26
7. KAYNAKLAR.....27

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diabetes Mellitus

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT4: Glukoz Taşıyıcı Tip 4

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

HbA1c: Hemoglobin A1c

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IRβ: İnsülin Reseptör β Alt Ünitesi

LGA: Gebelik Haftasına Göre Büyük Bebek

NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Data Grubu

NICU: Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi

OAD: Oral Antidiyabetik

SYD: Subkutan Yağ Dokusu

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör-α

USPSTF: Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VYD: Viseral Yağ Dokusu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Maternal Subkutan ve Viseral Yağ Doku Kalınlığının Ultrasonografik Olarak Ölçümü

Şekil 2. Vücut Kitle İndeksi, Subkutan Yağ Dokusu, Viseral Yağ Dokusu ve Total Yağ Dokusu Değişkenleri İçin Yapılan ROC Eğrileri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Maternal ve Fetal Komplikasyonları

Tablo 3. Grupların Demografik Özellikleri

Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitus Pozitifliğini Etkileyen Faktörler İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 5. Yapılan ROC Eğrileri ve Eğri Altında Kalan Alanlar

Tablo 6. İlk Trimesterde Gestasyonel Diabetes Mellitus'u Öngörebilmek Adına Hesaplanan Optimal Eşik Değerler ve Analiz Sonuçları

ÖZET

İLK TRİMESTER MATERNAL YAĞ DOKU ÖLÇÜMÜNÜN GESTASYONEL DİYABETİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ

Amaç: Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısında 24. - 28. haftalar arasında yapılan OGTT hastalar için zahmetli olan, maliyeti yüksek, tanı sonrası tedavi ve yönetim için yeterli bir zaman bırakmayan bir test olması nedeniyle Oral Glukoz Tolerans Testi'ne (OGTT) alternatif, maliyet etkin, daha pratik ve daha erken gebelik haftalarında kullanılabilecek bir yöntem bulmaktır. Bu sebeple ilk trimesterde yapılan yağ dokusu ölçümleriyle GDM'nin öngörülebilirliğini incelemeyi amaçladık.

Gereç – Yöntem: Çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Şubat 2022 – Ağustos 2022 arasında hastanemiz perinatoloji polikliniğine başvuran ilk trimesterdeki gebelerden çalışmamızın uygunluk kriterlerini karşılayanların ultrasonografik olarak viseral ve cilt altı yağ doku kalınlıkları ölçülerek demografik bilgilerle beraber kaydedildi. Takip eden aylarda 24-28. gebelik haftalarında aynı hastalardan yapılan OGTT test sonuçlarına göre GDM tanısı alanlar ve almayanlar şeklinde iki grup oluşturuldu. Bu iki grup ultrasonografik ve demografik kayıtlar incelenerek ROC eğrileri ve lojistik regresyon analizleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 292 gebe dahil edildi. Bunların %21.2'si GDM tanısı aldı. İki grup arasında maternal yaş, gravida, parite, abortus, ailede DM öyküsü açısından benzerlik mevcuttu. Çoklu lojistik regresyon sonrası GDM tanısı alan grupta subkutan yağ dokusu (SYD) (AUC 0.72, %95 CI 0.68-0.76), viseral yağ dokusu (VYD) (AUC 0.73, %95 CI 0.68-0.76) ve total yağ dokusu (AUC 0.78, %95 CI 0.68-0.79) GDM tanısı almayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. SYD için eşik değer 18 mm, VYD ve total yağ doku kalınlığı için belirlenen eşik değer 55 mm olarak belirlendi.

Sonuç: GDM tanısı alan gebelerin ilk trimester SYD, VYD ve total yağ doku ölçümleri GDM tanısı almayanlara göre anlamlı derecede yüksektir. Belirlenen eşik değerler ışığında ilk trimester SYD, VYD ve total yağ dokusu ölçümleri pratik ve ekonomik olarak GDM'yi öngörmek için ultrasonografik bir araç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, ciltaltı yağ dokusu, viseral yağ dokusu, ilk trimester tarama

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF FIRST TRIMESTER MATERNAL FAT TISSUE MEASUREMENT IN PREDICTION OF GESTATIONAL DIABETES

Aim: Oral glucose tolerance test (OGTT) performed between the 24th and 28th weeks in the diagnosis of gestational diabetes is a difficult, costly test that does not leave enough time for post-diagnosis treatment and management. Our aim is to find an alternative, cost-effective, more practical method and can be used at earlier weeks of gestation. For this reason, we aimed to examine the predictability of gestational diabetes with adipose tissue measurements made in the first trimester.

Materials and Methods: Our study was designed as a prospective cohort study. Visceral and subcutaneous fat tissue thicknesses of the first trimester pregnant women who applied to the perinatology outpatient clinic of our hospital between February 2022 and August 2022 and met the eligibility criteria of our study were measured ultrasonographically and recorded together with demographic information. In the following months, two groups were formed as those who were diagnosed with gestational diabetes and those who did not, according to the results of the glucose tolerance test performed on the same patients at 24th – 28th weeks of gestation. Ultrasonographic and demographic records between these two groups were examined and compared with ROC curves and logistic regression analyses.

Results: A total of 292 pregnant women were included in the study. 21.2% of them were diagnosed with gestational diabetes. The two groups were similar in terms of maternal age, gravida, parity, abortion, and family history of diabetes. In the group diagnosed with GDM after multiple logistic regression, subcutaneous adipose tissue (SAT) (AUC 0.72, 95% CI 0.68-0.76), visceral adipose tissiue VAT (AUC 0.73, 95% CI 0.68-0.76) and total adipose tissue (AUC 0.78, 95% CI 0.68-0.79) were significantly higher that diagnosed with GDM than the group that did not receive it. The threshold value for SAT was

determined as 18 mm, and the threshold value for VAT and Total adipose tissue thickness was determined as 55 mm.

Conclusion: First trimester SAT, VAT and total fat tissue measurements of pregnant women with GDM are significantly higher than those without GDM diagnosis. In the light of determined threshold values, first trimester SAT, VAT and total fat tissue measurements can be used as an ultrasonographic tool to predict GDM practically and economically.

Keywords: Gestational Diabetes, subcutaneous adipose tissue, visceral adipose tissue, first trimester screening

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), pankreatik fonksiyonun gebelik durumuyla ortaya çıkan insülin rezistansının üstesinden gelemediği, gebeliğin en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. GDM prevalansı yapılan çeşitli çalışmalarda %2 ile %38 arasında değişmektedir (1). Çalışmalar arasındaki bu değişkenlikte, çalışmaların yapıldığı bölgelerde ve seçilen örneklem grubundaki gebelerin vücut kitle indeksi, ortalama anne yaşı, ırk ve etnik köken gibi demografik özellikler belirleyici olmaktadır. GDM'li gebeler, takip eden 10 yıl içerisinde yaklaşık %50 olasılıkla tip 2 diyabet tanısı alma riskiyle karşı karşıyadır. Dünya genelinde ortalama maternal yaşın artması ve değişen beslenme alışkanlıkları ile artan obezite oranlarıyla beraber GDM prevalansı da giderek artmaktadır (2).

Gestasyonel diabetes mellitus maternal ve fetal komplikasyonlara, morbidite ve mortalite riskinde artışa sebep olan bir durumdur (3). Tarama; tanı ve tedavi bu sebeplerle hayatidir. Bu sebeplerle kullanılan tarama ve tanı testleri olarak 24-28. haftada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 50 gr, 75 gr ya da 100 gr olarak yapılmaktadır (4, 5). Ancak gebelerin bir kısmı takibe gelmediklerinden, bir kısmı da testi tolere edemediği için testi yaptıramıyorken; bir kısmı da 30. haftaya kadar bu süreyi ertelemekte ve ortaya çıkabilecek maternal ve neonatal komplikasyonları engelleyebilmek adına çok dar bir zaman dilimi bırakmaktadır.

Meydana gelebilecek maternal ve neonatal komplikasyonların azaltılması hayati önem arz etmektedir. GDM'nin daha erken öngörülebilmesi, daha erken tanı alabilmesi, ortaya çıkabilecek komplikasyonları önleme açısından büyük önem arz ettiği için son yıllarda bu konudaki çalışmalar artış göstermiştir. Erken tanı ayrıca hâlihazırda meydana gelmiş komplikasyonlarla mücadele ve kan şekeri regülasyonu için daha geniş bir zaman dilimi sunması açısından da çok önemlidir.

Gebelikte artan bulantı ve kusmalar nedeniyle gebelerin yaklaşık %10 u oral glukoz testlerini tamamlayamamaktadırlar (6). Tüm bu sebeplerle GDM yi daha erken, daha kolay ve hastaya daha az müdahale ile tanıyabilmenin daha fazla gebenin taranması ve daha az komplikasyonun ortaya çıkması açısından önem arz ettiğini düşünüyoruz.

Gebelikte maternal obezitenin anne ve fetusun kısa ve uzun dönemdeki prognozunu olumsuz etkilediği bilinmektedir (7). Bununla beraber maternal obezite her anneyi ve fetüsü aynı ölçüde etkilememektedir. Obezitenin sebep olduğu risk faktörleri belirlenirken vücuttaki yağ dağılımının toplam yağ kütlesinden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Karın bölgesindeki yağ depolanması metabolik hastalıklarla daha güçlü bir şekilde bağlantılıdır (8, 9). Daha önce yapılmış bazı çalışmalar viseral ve cilt altı yağ dokusu ölçümlerinin glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve insülin rezistansı hakkında erken öngörü sağlayabileceğini göstermiştir (10-12). Biz de bu çalışmayla mevcut literatür ışığında ilk trimester maternal subkutan ve viseral yağ doku ölçümlerinin, bu ölçümlerin birbirlerine oranlarının, VKİ ile beraber GDM'yi erken dönemde öngörmedeki yerini, OGTT ye bir alternatif olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

GDM ilk olarak gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelikte fark edilen, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (2). Hastaların büyük bir kısmında glukoz toleransı bozukluğu gebelikte meydana gelmektedir. Daha az bir kısmında ise daha önceden var olan ancak tanı almamış tip 2 Diabetes Mellitus (DM) mevcut olmakla beraber bu oran incelenen popülasyonun eğitim düzeyi, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik gibi faktörlerle değişebilir. 1824 yılında Berlin'de yaşayan bir doktor olan Heinrich Bennewitz tarafından ilk gestasyonel diyabet vakası olarak belgelenmiş ve litaretürde yerini almıştır. Bennewitz giderilemeyen susuzluk, bulanık ve bayat bira kokulu idrar şikayetleri olan 22 yaşında 5. Gebeliğindeki genç bir kadını takip etmekteydi. Doğum zamanı geldiğinde görenlerin "Herkül'ün Çocuğu" olarak tarifleyebileceği, omuzları geniş, yaklaşık 12 pound (5,44 kg) ağırlığında bir fetüs doğmuştu (13, 14). Bennewitz'in vaka sunumu ve kadının şikayetleri, gestasyonel diyabetin güncel anlayışı ile korele gözükmektedir. 1882 yılında gestasyonel diyabetin klinik belirtilerini yayınladığı 16 hastalık vaka serisiyle ilk kez Edinburg Üniversitesi'nden James Matthews Duncan belgelemiştir (13, 15). 1924 yılına gelindiğinde Priscilla White gestasyonel diyabet ile gebelikten önce var olan diyabeti ayırt etmeye yarayan bir sınıflandırma sistemi yayınladı (16).

GDM ile komplike olan gebelikler hem anne hem de bebek açısından yüksek riskli olup yakından takip edilmelidir. Bu açıdan GDM taramasına özellikle 20. yüzyıldan bu yana büyük önem verilmiştir. 1964 yılına kadar gebeleri tarama yöntemi genişletilmiş bir anamnezden ibaretken; John O'Sullivan ve Claire Mahan günümüzde hala yaygın olarak kullanılan, iki aşamadan oluşan oral glukoz tolerans testini icat etmişlerdir (17). O tarihten günümüze dünya çapında çok sayıda çalıştay ve toplantı düzenlendi, ancak hala gebeye

verilmesi gereken glukoz miktarı, test sonuçlarındaki sınır değerler gibi pek çok konuda bir konsensusa varılamadı.

2.1.2. Prevalans

GDM prevalansı yapılan çeşitli çalışmalarda %2 ile %38 arasında değişmektedir (1). Türkiye'de ise bu oran %2,59 ile 27,9 arasında değişmektedir (18-21). Yapılan bir sistematik incelemede GDM prevalansı Türkiye'deki coğrafi bölgeler arasında bile %5,1 ile %17,6 arasında değişen oranlarda görülmektedir (18). GDM ile ilgili tanı testleri ve tarama kriterleri açısından dünya genelinde bir konsensüs oluşmadığından, coğrafi bölgelerin ve ülkelerin obezite prevalansları farklılık gösterdiğinden, her coğrafyada sağlık hizmetine ulaşım, maternal ve fetal bakım aynı oranlarda yapılamadığından, ırk/etnik köken, ortalama maternal yaş gibi farklılıklar bulunmasından dolayı yapılan çalışmalarda birbirinden çok farklı prevalanslar ortaya çıkmaktadır. Ancak dünya genelinde ortalama maternal yaşın artması ve değişen beslenme alışkanlıkları ile artan obezite oranlarıyla beraber GDM prevalansının da giderek artması beklenmektedir.

2.1.3. Risk Faktörleri

GDM için daha önce Amerika Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG)'nin de sorgulanmasını önerdiği, çeşitli makalelerde de belirtilen bazı risk faktörleri mevcuttur (2, 5, 22-24). Tanısal doğruluk açısından tek bir risk faktörünün varlığı sınırlamalar oluştursa da mevcut risk faktörü sayısı arttıkça GDM gelişme riski daha da artacaktır. Bunlar arasında:

-Önceki gebelikte GDM öyküsü
-Tip II DM açısından yüksek riskli etnik gruba ait olmak
-Birinci derece akrabalarda DM öyküsü
-Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) nin ≥30 olması
-Anne yaşının ≥25 olması
-Abortus veya erken doğum öyküsü
-4100 gram üzerinde makrozomik fetüs doğum öyküsü
-Ölü doğum ya da konjenital anomalili bebek öyküsü
-Polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi insulin direnci ile ilişkili durumlar

-Fiziksel inaktivite

-Anne doğum ağırlığının 4000 gr'dan daha fazla veya 2700 gr'dan daha az olması

-PCOS

-Kortikosteriod kullanım öyküsü

-Alkol ve sigara içme öyküsü sayılabilir.

2.1.4. Patofizyoloji

Özellikle gebeliğin geç evrelerinde fetusun artan besin ihtiyacını karşılamak için annenin hazırlanması adına bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlar büyüyen fetusun gelişiminin etkilenmemesi açısından hayati öneme sahiptir. Plasentadan salgılanan plasental laktojen, kortikotropin salgılatıcı hormon, büyüme hormonu, progesteron ve tümör nekrozis faktör-α (TNF- α) gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsulinemi ve bir miktar postprandiyal hiperglisemi görülür. Bu durum, özellikle gebeliğin geç evrelerinde fetusun artan aminoasit ve glukoz gereksinimini sağlaması için anneyi hazırlar (2). Konsepsiyon öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebelikte GDM tanısı alan gebelerde subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (25). Bu gebeler başlangıçta normoglisemiktir, çünkü pankreasın β-hücreleri mevcut ihtiyacı karşılayacak ölçüde insulin cevabını arttırabilirler. Ancak ilerleyen zamanlarda artan insulin direnciyle, verilen insulin cevabı yetersiz kalır (26). Gebelikte meydana gelen insülin duyarlılığındaki düşüş metabolik disfonksiyon olduğu düşünülen bu kadınlarda klinik hiperglisemi ya da GDM'ye yol açar (25). Yüksek ve dengelenemeyen kan şekeri seviyeleri izlenen gebelerde fetusta gereğinden fazla kan şekeri yüksekliği meydana gelir. Bu durum bebekteki insülin salgısını arttırır. Bu da genellikle bebeğin fazla kilolu olmasına neden olur.

Pankreas β-hücrelerinin primer görevi, glukoz yüküne cevap olarak insülini depolamak ve salgılamaktır. Beta hücreleri kan glukoz konsantrasyonunu yeterince algılama veya glukoza yanıt olarak yeterli insülin salgılama yeteneğini kaybettiği zaman beta hücre disfonksiyonundan bahsedilir. Maternal pankreas β-hücrelerinden salınan insülin artan insülin ihtiyacını karşılamada yetersiz kaldığı durumlarda da GDM gelişmektedir (27).

Gebe olmayan kadınlarda insülin periferik dokularda insülin reseptörüne bağlanarak glukozun hücre içine geçişini sağlar. İnsulin-insulin reseptör etkileşimi, insülin reseptör β-alt ünitesinin (IRβ) tirozin kinaz enzimi tarafından otofosforilasyona uğramasını sağlar. Bu durumda hücre içerisinde, hücre yüzeyinde bulunan glukoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) dağılımını etkileyen sinyal kaskadı aktive edilir (28). Gebelik ilerledikçe insülin duyarlılığında azalma gözlemlenir ve GDM gelişen hastalarda insülin duyarlılığı daha da azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada GDM'li gebelerden yapılan iskelet kası biyopsilerinde IRβ otofosforilasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak GDM'li gebelerde glukozun hücre içine geçişinde yaklaşık %25 azalma meydana gelmektedir (29).

Nörohormonal ağ gebelerde iştahı düzenlemede, aktif harcanan enerjinin kaynağının belirlenmesinde, bazal metabolizma hızının düzenlenmesinde görevlidir ve bu ağ karmaşık merkezi ve periferik sinyal ağlarından oluşur (30). Nörohormonal metabolik kontrolün en önemli düzenleyicilerinden biri de, esas olarak yağ dokusundan salgılanan hücre sinyal proteinleri olan adipokinlerdir. Adipokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileriyle bu metabolik kontrolde ve yağ dokusunda enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi fonksiyonlarda görev alırlar (31). Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerden ikisi leptin ve adiponektindir. Leptin tokluk hormonudur ve öncelikli olarak iştahı azaltmak ve enerji tüketimini arttırmak için hareket eder. Ancak obez bireylerin çoğunluğunda hipotalamusun leptine yanıt vermediği ve leptine karşı direnç geliştiği ortaya çıktı. Leptin direnci, ya kan-beyin bariyerinde leptin transportundaki bir kusur olarak ya da insülin direncine benzer hücre içi mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabilir (32). İnsülin direnci gibi, normal gebelikte, genellikle gerekli olanın ötesinde yağ depolarını desteklemek için bir dereceye kadar leptin direnci oluşur. GDM'de leptin direnci daha da artar ve hiperleptinemi ile sonuçlanır (33). Adiponektinin ise yağ depolanması üzerine negative feed-back etkisi vardır. Obezlerde adiponektin düzeyi düşüktür, yani yağ kütlesi miktarıyla adiponektin konsantrasyonu ters orantılıdır. Leptinin aksine, adiponektin ile insülin direnci arasında daha güçlü bir ilişki vardır (34). Bu durum, adiponektinin obeziteden bağımsız olarak GDM patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.1.5. Tanı ve Tarama

Tarama açısından ulusal ve uluslararası kuruluşlar arasında optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur ve seçim genellikle hekimin yaklaşımına bağlıdır. Tarama için önerilen bir yaklaşım belirlenen risk faktörlerinin varlığı durumunda tarama yapılmasıdır. ADA ve ACOG tarama açısından bu risk faktörlerinin kullanılmasını önermektedir (5, 22). Ancak risk faktörlerinin varlığı üzerinden yapılacak tarama OGTT yapılacak gebeleri belirlemede zayıf bir yöntemdir, çünkü GDM tanısı alan kadınların yaklaşık %20 sinde herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır (35, 36).

Daha önceden bilinen DM tanısı olmayan hastalarda ilk trimesterde ya erken ikinci trimesterde hemoglobin A1c (HbA1c) değerinin %6,5 ya da daha yüksek olması, açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ya da daha yüksek olması, rastgele bakılan plazma glukozunun 200 mg/dL veya daha fazla olması aşikâr diyabet tanısı koydurur ve pregestasyonel diabetes mellitus olarak kabul edilir. Ortaya çıkabilecek hiperglisemi komplikasyonlarını önlemek adına bu hastalarda gebelik boyunca glukoz değerleri fizyolojik seviyelere yakın tutulmalıdır (37).

Klasik olarak erken gebelik döneminde glukoz intoleransı olup olmadığı bilinmeyen gebelerde tarama 24-28. haftalar arasında yapılmaktadır. Erken dönem sonuçları normal gelen gebelerde IADPSG ve ADA 24-28. haftalar arasında tek basamaktan oluşan 2 saatlik 75 gr OGTT yapılmasını ve anormal tek değer varlığında GDM tanısının konulmasını önermektedir (Tablo 1) (38, 39).

ACOG ise GDM tarama ve tanısı için 50 gr ve 100 gr'dan oluşan iki basamaklı yaklaşımı önermektedir (5). 50 gr ile yapılan test sonrasında 1. Saat glukoz eşik değeri 130 mg/dL ile 140 mg/dL arasında değişen sınır değerlerini geçmesi durumunda 3 saatlik 100 gr OGTT yapılması önerilmektedir. 50 gr ile yapılan ilk basamak taramada eşik değerin 130-140 mg/dL arasında hangi değerin daha efektif olduğuyla ilgili yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. İkinci basamak olarak yapılan 100 gr OGTT sonuçlarından iki değerin belirlenen eşik değer üzerinde olması GDM tanısı koydurur. Amerikan Ulusal Diyabet Data Grubu'nun ve Carpenter ve Coustan'ın yaptığı modifikasyonlarda bu eşik değerler fark göstermektedir (Tablo 1). Yapılan Cochrane derlemesinde tek basamaklı ve iki basamaklı yaklaşımla ilgili olarak hangi tarama testinin daha üstün olduğuyla ilgili ise herhangi bir kanıt bulunamamıştır (40).

Tablo 1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	75 gr OGTT (mg/dL)*	100 gr OGTT (mg/dL)**	
Plazma glukozu		NDDG	Carpenter ve Coustan
Açlık	92	105	95
1.saat	180	190	180
2.saat	153	165	155
3.saat		145	140

**IADPSG'ye göre en az 1 değer yüksek ise GDM tanısı konulur.*

***ACOG'a göre en az 2 değer yüksek ise GDM tanısı konulur.*

2.1.6. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

2.1.6.1. Erken Dönem Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

GDM, anne ve bebek için morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Sadece gebelikte değil, hem anne hem de bebeğin yaşamları boyunca etkilenebileceği sonuçlara sebep olabilen GDM, bu yönüyle de topluma maddi ve sosyal sorunları da beraberinde getireceği için ayrı bir önem taşımaktadır (41-44).

GDM tanısı alan kadınlarda erken dönemde maternal ölüm, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamniyoz, sezaryenle doğum, omuz distosisi, doğum kanalı yırtıkları, makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi görülme riskinde artış meydana gelir (41-44). Bununla beraber GDM tanısı almış olan kadınlar genellikle aşırı kilolu, ileri yaşlı, azalmış fiziksel aktiviteye sahip olmak gibi kötü gebelik sonuçlarına sebep olabilecek risk faktörlerine sahiptir. Bu sebeple uzun yıllar boyunca artmış kötü gebelik sonuçlarının maternal hiperglisemi ya da bozulmuş plazma kan şekerine mi yoksa bu maternal obezite gibi risk faktörlerine mi bağlı meydana geldiği tartışmalıydı (45). Daha sonra yapılan Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

(HAPO) çalışması, maternal hipergliseminin bağımsız ve kademeli olarak preeklampsi, erken doğum, sezaryen, gebelik haftasına göre büyük bebek (LGA), neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (NICU) ihtiyacı, neonatal resusitasyon ihtiyacı, omuz distosisi riskini arttırdığını açıkça belgeledi (46). Bunlara ek fetal hipomagnezemi, hipokalsemi, polisitemi gibi çok sayıda fetal morbidite riskinde artış raporlandı (47, 48). Ayrıntılı maternal ve fetal komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan iki randomize kontrollü çalışma açıkça gösterdi ki efektif yapılan kan şekeri kontrolü ve GDM tedavisi, özellikle LGA sıklığını normal gebelerde beklenen aralığa indiriyor, preeklampsi gelişme ihtimalini yaklaşık yarı yarıya azaltıyor, kısa dönemde gelişen maternal ve fetal komplikasyonları azaltıyor (49, 50).

Meydana gelen erken komplikasyonlara daha detaylı bakmak gerekirse; GDM erken spontan gebelik kayıpları için yüksek risk oluşturur, özellik kötü glisemik kontrolü olan gebelerde bu risk daha fazladır (51-53). Benzer şekilde erken doğum için GDM bir risk faktörüdür, ancak abortusların aksine glisemik kontrolü iyi olan GDM'li gebelerde bu risk devam eder (54). Diyabetli gebelerin fetüsleri makrozomik, düşük doğum ağırlıklı ya da normal doğum ağırlıklı olarak doğabilirler. Daha iyi glisemik kontrollü diyabet normal doğum ağırlıklı fetüs ihtimalini arttırırken, özellikle nefropati ile komplike diyabetli anne fetüslerinin gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile doğma riski artar. Şiddetli komplikasyonları olmayan ancak kötü kontrollü diyabetli anne yenidoğanı ise genellikle makrozomik olacaktır (55). GDM'de sık görülen polihidroamniyoza fetal poliürinin katkısı bilinse de etyolojisi halen kesin değildir. Polihidroamniyozun hem mortaliteyi arttırdığına dair hem de fetal ve maternal mortalite üzerine etkisi olmadığına dair çalışmalar mevcuttur (56).

Yenidoğanın kan glukoz seviyesinin 47 mg/dL altında olması hipoglisemi olarak adlandırılır. Özellikle kötü glisemik kontrollü anne bebeklerinde doğumdan sonraki ilk 24 saatte görülen hipoglisemi, fetusun anne karnındaki hiperglisemik ortamdan doğumla beraber ayrılmasıyla beraber maruz kaldığı hiperinsulinemiye bağlı meydana gelmektedir (57). Venöz kandaki hematokrit değerinin %65 üzerinde olması polisitemi olarak adlandırılır. Diyabetik annelerde hiperglisemiye bağlı kronik fetal hipoksemi oluşumu ve dolayısıyla eritropoietin konsantrasyonundaki artış nedeniyle polisiteminin meydana geldiği düşünülmektedir (58).

Yenidoğanın geçici hipertrofik kardiyomyopatisi diyabetik anne bebeklerinde meydana gelme riski artan bir durumdur. Genellikle bebekler asemptomatik olurlar ve plazma insülin seviyesi normale döndükçe kardiyomyopati düzelir (59). Açıklanamayan ani fetal ölüm, diyabetle komplike olmuş gebeliklerde meydana gelebilecek en ağır durumlardan biridir. Ölüme neden olan mekanizma henüz açıklanamamıştır, ancak glukozun fetal eritrositlere tutunmasıyla meydana gelen fetal hipoksi, eletrolit bozuklukları ve fetusta artan insülin düzeylerinin oksijen ihtiyacında artışa sebep olması savunulan fikirlerden bazılarıdır (60, 61). Meydana gelen fetal ölümler daha çok gebelik haftasına göre büyük bebeklerde ve 35. gebelik haftasından sonra meydana gelmektedir (62).

Diyabetik gebelerin yaklaşık %1'inde diyabetik ketoasidoz görülür. Genelde tip 1 DM gebelerde görülse de GDM'li gebelerde de görülmektedir (63). Fetal akciğer gelişimi için kortikosteroid uygulanması, tokolitik amaçlı kullanılan beta-mimetik ajanlar diyabetik gebelerde ketoasidoza neden olabilir (64).

2.1.6.2. Geç Dönem Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

O'Sullivan'dan bu yana gebelikte yüksek kan şekeri olan kadınlarda ileride diyabet gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (17). Bir meta analizde, GDM'li kadınlarda normoglisemik kadınlara göre tip 2 DM gelişme riski 7 kat artmış olarak bulunmuştur (65). Dahası GDM öyküsü olan kadınlarda metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, böbrek, karaciğer ve retinal hastalık gelişme riski artmıştır (66-68).

Makrozomik doğan bebeklerin ilerleyen yaşlarda obeziteye ve metabolik sendroma yatkın oldukları bilinmektedir (69). Yine bu bebeklerin ilerleyen dönemde hem ince hem de kaba motor fonksiyonlarda daha kötü oldukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite açısından da daha riskli oldukları bilinmektedir (70).

Tablo 2. Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Maternal ve Fetal Komplikasyonları

Maternal Komplikasyonlar	Fetal Komplikasyonlar

Erken Dönem	Erken Dönem
Abortus	Makrozomi / LGA
Preeklampsi / Gebeliğin hipertansif hastalıkları	IUGR
Sezaryen ile doğum	Omuz distosisi
Preterm eylem	Konjenital malformasyonlar
Doğum kanalı yırtıkları	Hipoglisemi
Omuz distosisi	Hiperbilirubinemi
Polihidroamniyoz	Hipokalsemi
Enfeksiyon (ürünier enfeksiyonlar, puerperal sepsis gibi)	Hipomagnezemi
Ketoasidoz	Polisitemi
Postpartum hemoraji	Geçici hipertrofik kardiyomyopati
	Açıklanamayan ani fetal ölüm
	Respiratuar Distres Sendromu

Geç Dönem	Geç Dönem
Tip 2 DM	Tip 1 ve 2 DM
Nefropati	Obezite
Nöropati	Metabolik sendrom
Retinopati	Geri kalmış kognitif gelişim
Kardiyovasküler hastalık	
Metabolik sendrom	

2.1.7 Gestasyonel Diabetes Mellitusta Takip ve Tedavi

2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

GDM yönetiminin temel taşı şüphesiz ki glisemik kontroldür. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) 2013 yılında ilk kez GDM için tedavi avantajını onaylamıştır. Yapılan çalışmalar sonucu kan şekerleri düzenlenmiş GDM'li gebede daha az omuz distosisi, daha az makrozomi ve daha az preeklampsi görüldüğü bildirilmiştir (71). GDM tedavisinde ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişiklikleri diyet, fiziksel aktivite, kilo yönetimi ve düzenli kan şekeri

takibini içermektedir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerin yaklaşık %80-90'ı yaşam tarzı değişiklikleri ile yönetilebilir (72). ACOG karbonhidrat alımının günlük alınması gereken toplam kalorinin %40'ı olacak şekilde sınırlandırılmasını, geri kalanın %20'si protein ve %40'ı yağ olacak şekilde düzenlenmesini önermektedir (5).

2.1.7.2 Kan Şekeri Takibi

Gestasyonel Diyabeti olan gebeye yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet danışmanlığı verildikten sonra glisemik kontrolün sağlandığını doğrulamak için kan şekeri düzeyi izlemi gereklidir. GDM'li kadınlarda optimal kan şekeri izlem sıklığını tanımlamak için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte kendi kendine kan şekeri izlemi için sabah açlık sonrası her öğünden 1-2 saat sonra olmak üzere günde 4 kez kan şekeri takibi yapılmalıdır (5, 72). Tedavideki hedefler: Açlık kan şekerinin <95 mg/dL (hipoglisemi olmadan), 1.saat tokluk glukozunun <140 mg/dL, 2.saat tokluk glukozunun <120 mg/dL olmasıdır. Yalnızca diyetle kontrolü sağlanan GDM'li kadınlarda takip sıklığı azaltılabilir, ancak kan şekeri takibi günde ikiden az olmamalıdır (22, 72).

2.1.7.3 Medikal Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleriyle hedeflenen kan şekeri düzeylerine ulaşılamazsa tedaviye farmakolojik ajanların eklenmesi kaçınılmazdır. ABD ve Kanada'da GDM için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak insülin önerilirken, Birleşik Krallık'ta kan şekeri düzeyleri belirgin yükselmediği sürece ilk tedavi seçeneği oral antidiyabetiklerdir (OAD)(73). Sürekli subkutan insülin infüzyonu alternatif olarak kabul edilse de, insülin genellikle çoklu günlük enjeksiyonlar halinde uygulanır.

2.1.7.3.1 İnsülin

Gebeliğin fizyolojisi, değişen gereksinimlere uyum sağlayabilmek adına sık sık insülin titrasyonu ve yakın kan şekeri izlemi gerektirir. Gebelikte insülin yönetiminin karmaşıklığı nedeniyle bir perinatolog ya da endokrinolog gibi gestasyonel diyabet konusunda deneyimli bir doktor, deneyimli hemşire ve diyetisyen barındıran bir merkezde takip gereklidir. Yapılan bir Cochrane sistematik derlemesinde herhangi bir spesifik insülin rejiminin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (22, 74). İnsülin tedavisi belirli bir

anormal glukoz modeline göre düzenlenebilir. ACOG örneğin sadece açlık değerleri yüksek olan kadınlarda NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin gibi orta etkili insülinin gece uygulanmasını yeterli görürken, sadece kahvaltı sonrası tokluk kan şekeri değerleri yüksek olan kadınlarda kahvaltıdan önce kısa etkili insülinin ihtiyaç olan tek insülin olabileceğini söylüyor (5). Hem açlık hem de tokluk hiperglisemisi olan gebelerde ise tipik başlangıç dozu olarak günlük toplam 0.7-1.0 ünite/kg insülinin yaklaşık yarı yarıya kısa etkili ve orta veya uzun etkili insüline bölünmesi rejimi gerekebilir (72).

2.1.7.3.2 Oral Antidiyabetikler

Metformin ve gliburid Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamış olsa da GDM tedavisinde kullanılan tek OAD'lerdir. Yapılan büyük bir randomize kontrollü çalışmada metformin ile insülin arasında perinatal komplikasyonlar ve advers olay oranlarında anlamlı farklılık bulunmadı. Bununla beraber metformin grubunda hedeflenen kan şekerine ulaşmak için insülin eklenmesi gerekti (75). Yapılan bir ağ meta analizinde metformin ile insülin arasında GDM'nin muhtemel komplikasyonları açısından fark bulunmadı (76). Metformin dozu ilk hafta günlük 500 mg ile başlayıp ardından günde iki defaya çıkarılır ve böbrek fonksiyon testlerinin takibini gerektirir. 2-3 doza bölmek kaydıyla günlük maksimum doz 2500-3000 mg'dır. İnsülin tedavisi reddeden ya da klinisyen tarafından insülini evde güvenli şekilde uygulamayacaklarını düşünen hastalar için metformin makul bir alternatif seçimdir (5).

Gliburid, insülin salınımını arttırmak ve insülin duyarlılığını arttırmak için pankreas ß-hücre reseptörlerine bağlanan bir sülfonilüredir. Gözlemsel çalışmalar, insülin ile karşılaştırıldığında gliburid kullanımı ile daha yüksek preeklampsi, hiperbilirubinemi ve ölü doğum oranları bildirmiştir (77-79). Başlangıç dozu bölünmüş dozlarda 2.5-20 mg'dır ve yeterli glisemik kontrolü sağlamak için 30 mg'a kadar dozların gerekebileceği gösterilmiştir (80). Kanıtlar, gliburid tedavisinin ilk seçenek farmakolojik tedavi olarak tavsiye edilmemesi gerektiğini, çünkü insülin ve metformine üstün sonuçlar vermediğini göstermektedir (5).

2.2. Maternal Obezite ve Yağ Doku Ölçümü

Maternal obezite özellikle üreme çağındaki kadınlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Spesifik olarak obez kadınlarda hamilelik ve doğum sırasında normal VKİ'si olan kadınlara göre maternal ve fetal komplikasyonların riski daha yüksektir. Obez kadınların; intrapartum, postpartum ve neonatal komplikasyonlar açısından risk altında olduğu bilinmektedir (81). Ancak obeziteden ziyade vücuttaki yağ dağılımının ve abdominal obezitenin GDM için daha belirleyici olduğunu düşünülüyor. Bazı çalışmalarda abdominal zondaki yağlanma ve özel olarak da onun viseral komponentinin metabolik hastalıklarla daha yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (8, 9, 82). Yapılan birkaç çalışmada, santral yağ depolanmasının periferik lipidoza kıyasla preeklampsi, GDM ve erken doğum gibi perinatal hastalıklarla daha fazla korele olduğu bulundu (83-86).

Abdominal yağ dokusunun viseral yağ dokusu (VYD) ve subkutan yağ dokusu (SYD) olmak üzere iki kompartmanı bulunmaktadır. Gebe olmayan kadınlarda artmış abdominal yağ dokusundaki artış, diyabet, ateroskleroz, dislipidemi, metabolik sendrom riskiyle ilişkili bulunmuş (87, 88). Ancak hangi yağ kompartmanındaki artışla gebe kadınlardaki GDM gelişiminin ilişkili olduğu henüz net değildir. Bazı çalışmalar artmış VYD ile GDM riskini ilişkilendirmiştir (10, 89-92). Bazı çalışmalar da SYD'nin artmasıyla GDM arasında bir ilişki bulmuşlardır (93, 94).

Abdominal yağ kompartmanlarının ölçümü için en güvenilir metot bilgisayarlı tomografidir (BT) (93). Ancak yüksek maliyet ve gebelikteki güvenilirlik endişeleri nedeniyle tarama amaçlı olarak gebelerde kullanamamaktayız. Bunun yerine hem maliyet etkin hem de BT ye göre çok daha güvenilir olduğu bilinen ultrasonografiyi kullanabiliriz. Ultrasonografi ile abdominal yağ ölçümünün yeri ve tekniği ile farklı görüşler olsa da Armellini ve arkadaşlarının (95) tariflediği ultrasonografi probunun ksifo-umblikal aksta tutularak yapılan ölçüm en çok kabul görenlerden biridir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız için Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından 31.01.2022 tarihli 14 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Etik kurul onayını takiben 07.02.2022 – 07.08.2022 tarihleri arasında, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Perinatoloji Polikliniğine 11-14 hafta taraması için başvuran, tekil gebeliği olan, bilinen herhangi bir sistemik ya da kronik hastalığı bulunmayan, daha önceden bilinen DM tanısı veya buna bağlı ilaç kullanım öyküsü olmayan, ölçüm yapılacak bölgede ölçümü etkileyecek herhangi bir skar izi olmayan tüm gebelere çalışmamızın amacı ve detayları hastaların anlayacağı şekilde anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebelere bilgilendirilmiş onam formu gebe tarafından okunduktan ve imzalandıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebelerin demografik bilgileri kayıt altına alındı. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus, gebe kalmadan önceki kilo, boy bilgileri not edildi. Fetusun baş-popo mesafesi (CRL), ense kalınlığı (NT) ölçümleri not edildi. Fetusa ait herhangi bir yapısal anomali ya da fetal kalp atımı yokluğunda gebe çalışma dışı bırakıldı. Ultrasonografik olarak maternal SYD kalınlığı ve VYD kalınlığı ölçülerek bu ölçüler, bu ölçülerin toplamı ve birbirlerine oranı not edildi.

Bilgileri not edilerek çalışmaya dahil edilen tüm gebeler GDM taraması için 24-28. haftalar arasında direkt tanı testi olarak 75 gram OGTT yapıldı. Hastalara en az 8 saatlik açlık sonrası test uygulandı. Tanı kriterleri olarak IADPSG tarafından belirlenen kriterler (açlık plazma glukozu <92 mg/dl, 1 saatte <180 mg/dl 2.saatte <153 mg/dl) kullanıldı, en az 1 değerin eşik değer veya üstü olması sonucu gebeye GDM tanısı konuldu ve ilgili gruba eklendi. Aksi durumda GDM tanısı almayan gebeler kontrol grubu olarak not edildi.

Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu sonrası yapılan tüm fetal ve maternal ölçümler aynı perinatolog tarafından, aynı ultrasonografi cihazı (Mindray Resona 7 - 1.2-6 MHz konveks abdominal prob) ile yapıldı. Yapılan maternal VYD ve SYD ölçümleri Armellini ve arkadaşları (91) tarafından tarif edilen ve Şekil 1'de gösterildiği gibi yapılarak not edildi. Ölçüm anne dinlenmiş şekilde supin pozisyonunda

uzanırken ekspiryum sonunda ksifo-umblikal aksa yerleştirilen konveks ultrasonografi probuyla yapıldı (91). Probdan rektus abdominis kasına kadar olan mesafe SYD olarak, linea albadan abdominal aorta kadar dik olacak şekildeki mesafe VYD olarak ölçülerek not edildi. Tekrarlayan ölçümler sonrası ölçülebilen maksimum değerler alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Son adet tarihine göre 11-14 haftalar arasında olan yapılan ultrasonografi ile gebelik haftası doğrulanmış tekil gebeliğe sahip olmak
- Daha önce DM tanısı almamış ve herhangi bir antidiyabetik kullanım öyküsü olmaması
- Bilinen herhangi bir sistematik ya da kronik bir hastalığın olmaması
- Ultrasonografik olarak yapılacak yağ doku ölçümünü etkileyecek herhangi bir ameliyat izi dahil skar izinin olmaması
- Önceden ya da yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde herhangi bir fetal anomali şüphesi olmayan gebeler çalışmaya dahil edilmiştir.

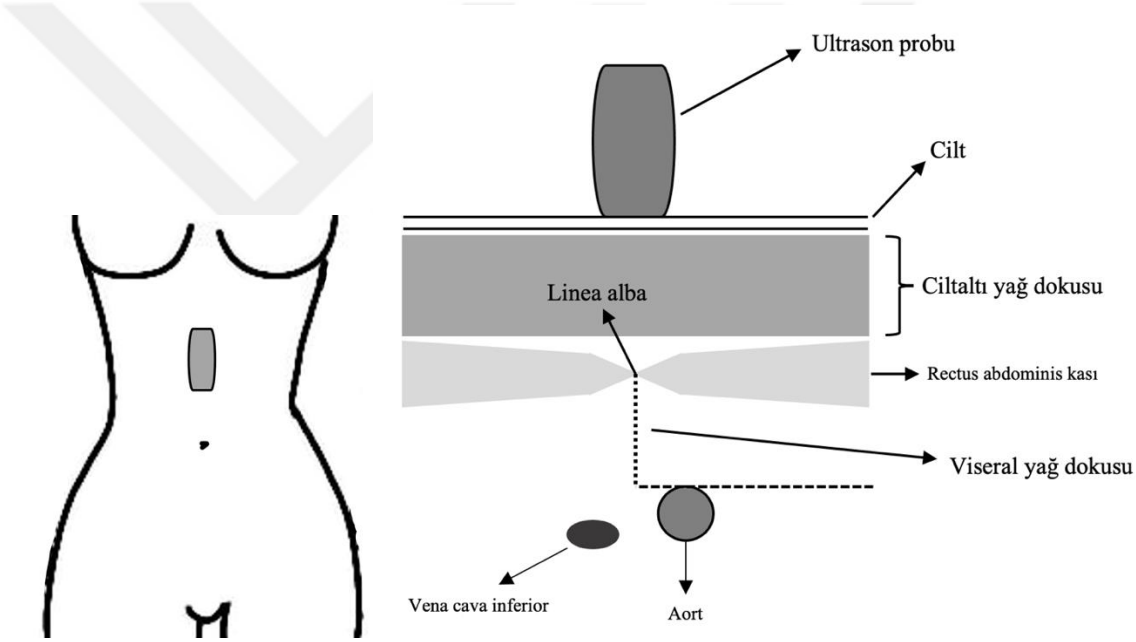
Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 11 haftadan küçük ya da 14 haftadan büyük gebelik haftasına sahip olan gebeler
- Çoğul gebeliği olan gebeler
- Daha önce herhangi bir tip DM tanısı almış ya da bilinen antidiyabetik kullanım öyküsü olan gebeler
- Fetal anomali ya da şüphesinin varlığı
- Geçirilmiş cerrahi ya da travmaya bağlı abdominal bölgede yapılacak ölçümü etkileyebilecek skar izine sahip gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların

karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. GDM varlığında etkili faktörleri ayırmak için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. GDM varlığında ayırıcı tanı için ROC Eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve lojistik regresyon (+) değerleri ile değişkenlerin eşik değeri (cut-off) belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Maternal Subkutan ve Viseral Yağ Doku Kalınlığının Ultrasonografik Olarak Ölçümü

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında toplam 469 gebenin bilgileri toplandı ve ilk trimesterde maternal SYD ve VYD ölçümleri yapılarak bu değerler not edildi. Bu gebelerden 177 tanesi çeşitli sebeplerle (çalışmaya katılmaktan vazgeçme, OGTT yaptırmak istememe, OGTT'yi tolere edememe, şehir dışına taşınma, geç dönemde fetal anomali teşhisi, abortus, hastayla olan iletişimin kaybolması) çalışmadan çıkartıldı. Tüm bu durumlar neticesinde geriye kalan 292 gebe çalışmaya dahil edildi. Bu gebelerden 62 tanesi GDM tanısı alırken, 230 tanesi GDM tanısı almadı. Bu iki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre iki grup arasında yaş, gravida, parite, abortus, ailedeki DM öyküsü, önceki gebelikte GDM öyküsü, VYD / SYD oranları açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak GDM (+) olan gruptaki gebelerin VKİ'si GDM (-) olan gruptaki gebelere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p <0.001). GDM (+) olan grupta SYD, VYD ve total yağ dokusu ölçüm ortamları, GDM (-) olan grupta yapılan ölçüm ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p değerleri: 0.004, <0.001 ve <0.001).

Tablo 3. Grupların Demografik Özellikleri

		GDM (-) n:230		**GDM (+) n:62**		**p**
Yaş	**Ort±SS**	30,64±4,94		31,49±5,24		0,233
Gravida	**Ort±SS**	2,3±1,24		2,32±1,44		0,825
	Median (IQR)	2 (1-3)		2 (1-3)		
Parite	**Ort±SS**	0,96±0,88		1±0,99		0,937
	Median (IQR)	1 0-2)		1 (0-2)		
Abortus	**Ort±SS**	0,33±0,68		0,29±0,64		0,864
	Median (IQR)	0 (0-0)		0 (0-0)		
VKİ	**Ort±SS**	25,43±4,85		27,84±3,91		<0,001*
VKİ	**<30 VKİ**	196	85,23%	42	67,74%	0,002
	>30 VKİ	34	14,78%	20	32,26%	
Ailede DM Öyküsü	**Ailede DM (-)**	166	72,17%	40	64,52%	0,24
	Ailede DM (+)	64	27,83%	22	35,48%	
Önceki Gebelikte GDM	**ÖG GDM (-)**	228	99,13%	60	96,77%	0,157
	ÖG GDM (+)	2	0,87%	2	3,23%	

SYD (mm)	**Ort±SS**	18,7±9,55	22,51±7,66	0,004*
VYD (mm)	**Ort±SS**	35,37±14,89	43,72±17,38	<0,001*
V/S	**Ort±SS**	2,19±1,03	2,15±1,13	0,798
Total Yağ Dokusu	**Ort±SS**	54,06±18,76	66,23±19,45	<0,001*

**İstatistiksel olarak anlamlı*

GDM pozitifliğini etkileyen faktörler için önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, >30 BMI için OR:0,36 (0,19-0,69) (p=0,002), SYD (mm) yüksekliği için OR:1,04 (1,01-1,08) (p=0,006), VYD (mm) yüksekliği için OR:1,03 (1,02-1,05) (p<0,001), total yağ dokusu yüksekliği için OR:1,03 (1,02-1,05) (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

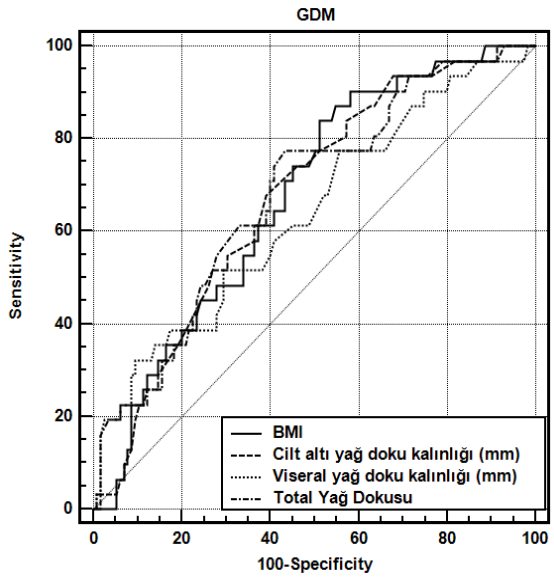
GDM pozitifliğini etkileyen faktörler için önce çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, >30 BMI için OR:0,64 (0,31-1,34) (p=0,237) istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, SYD (mm) yüksekliği için OR: 1,03 (1,00-1,06) (p=0,036), VYD (mm) yüksekliği için OR: 1,03 (1,01-1,02) (p=0,005), total yağ dokusu yüksekliği için OR: 1,04 (1,00-1,06) (p=0,006) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Gestasyonel Diabetes Mellitus Pozitifliğini Etkileyen Faktörler İçin Yapılan Lojistik Regresyon Analizi

	Univariet		Multivariet	
	OR (%95 OR)	p	OR (%95 OR)	p
>30 BMI	0,36 (0,19-0,69)	0,002	0,64 (0,31-1,34)	0,237
SYD (mm)	1,04 (1,01-1,08)	0,006	1,03 (1,00-1,06)	0,036
VYD (mm)	1,03 (1,02-1,05)	<0,001	1,03 (1,01-1,02)	0,005
Total yağ dokusu	1,03 (1,02-1,05)	<0,001	1,04 (1,00-1,06)	0,006

GDM pozitifliğinin öngörülmesindeki faktörlerden VKİ için yapılan ROC Eğrisi altında kalan alanı (AUC) 0,673 (0,616 - 0,726), SYD için yapılan ROC Eğrisi altında kalan alanı 0,723 (0,686 - 0,767), VYD için yapılan ROC Eğrisi altında kalan alanı 0,738 (0,680 - 0,763), total yağ dokusu için yapılan ROC Eğrisi altında kalan alanı 0,781

(0,684 - 0,797) bulunmuştur. SYD, VYD ve total yağ dokusu değişkenlerinin ROC Eğrisi altında kalan alanları istenilen 0,700 sınırının üzerinde bulunmuştur (Şekil 3) (Tablo 5).



Şekil 2. Vücut Kitle İndeksi, Subkutan Yağ Dokusu, Viseral Yağ Dokusu ve Total Yağ Dokusu Değişkenleri İçin Yapılan ROC Eğrileri

Tablo 5. Yapılan ROC Eğrileri ve Eğri Altında Kalan Alanlar

	AUC	SE	95% CI
BMI	0,673	0,041	0,616 - 0,726
Subkutan yağ doku kalınlığı (mm)	0,723	0,041	0,686 - 0,767
Viseral yağ doku kalınlığı (mm)	0,738	0,042	0,680 - 0,763
Total Yağ Dokusu	0,781	0,041	0,684 - 0,797

Yapılan ölçümler için oluşturulan ROC Eğrilerine göre GDM'yi predikte edebilmek için optimal eşik değerler hesaplandı. Buna göre SYD için hesaplanan optimal eşik değer 18 mm idi. SYD >18 mm için duyarlılık %67,74, özgüllük %60,87, pozitif

kestirim değeri %41,8, negatif kestirim değeri %87,5, olabilirlik oranı (OO) 1.73 bulunmuştur.

VYD için hesaplanan optimal eşik değer ise 55 mm olarak hesaplandı. VYD >55 mm için duyarlılık %52,26, özgüllük %75,43, pozitif kestirim değeri %54,6, negatif kestirim değeri %83,2, olabilirlik oranı (OO) 3.37 bulunmuştur. Buna göre VYD ölçümü >55 mm olan bir gebenin <55 mm olan bir gebeye göre GDM olma olasılığı 3.37 kat fazla bulunmuştur.

Bunların yanında aynı hesaplamalar SYD ve VYD'nun toplamı için de yapıldı. Total yağ doku kalınlığı için hesaplanan optimal eşik değer de VYD için yapılana benzer şekilde 55 mm olarak hesaplandı. Total yağ dokusu kalınlığı >55 mm için duyarlılık %77,42, özgüllük %56,52, pozitif kestirim değeri %42,4, negatif kestirim değeri %90,3, olabilirlik oranı (OO) 1.78 bulunmuştur. Buna göre total yağ dokusu ölçümü >55 mm olan bir gebenin <55 mm olan bir gebeye göre GDM olma olasılığı 1.78 kat fazla bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. İlk Trimesterde Gestasyonel Diabetes Mellitus'u Öngörebilmek Adına Hesaplanan Optimal Eşik Değerler ve Analiz Sonuçları

	Eşik değer (mm)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PKD (%)	NKD (%)	OO (+)
Subkutan yağ dokusu	>18	67,74	60,87	41,8	87,5	1,73
Viseral yağ dokusu	>55	52,26	75,43	54,6	83,2	3,37
Total yağ dokusu	>55	77,42	56,52	42,4	90,3	1,78

PKD: Pozitif Kestirim Değeri, NKD: Negatif Kestirim Değeri, OO: Olabilirlik Oranı

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus gebelikte meydana gelen ya da gebelikte ortaya çıkan, gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir (2, 5). Annede preterm eylem, preeklampsi gibi; bebekte hipoglisemi, makrozomi gibi komplikasyonlarla seyredebilen GDM, maternal ve neonatal morbiditelere sebep olabilirken aynı zamanda sağlık sistemleri için de ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Obezitenin dünya genelinde yaygınlaşmasıyla beraber, GDM prevalansında da yıllar içerisinde artış meydana gelmiştir. Bu artışın değişen beslenme düzeni ve yaşam tarzlarıyla devam etmesi beklenmektedir (19). Hem erken dönemde hem de geç dönemde çeşitli komplikasyonlarla seyreden GDM'nin taraması, önlenmesi ve tedavisi tüm insanlar için büyük önem arz etmektedir. Dünyada GDM taraması için bir konsensus oluşturulamamıştır. 24-28. haftalar arasında 75 gr oral glukoz alımı ile yapılan tek basamaklı tarama ve 50 gr oral glukoz ile yapılan, belirlenen eşik değerlerin geçilmesi üzerine 100 gr oral glukoz ile testin tekrarlandığı iki basamaklı tarama en yaygın kullanılan ve kabul gören tarama metotlarıdır.

GDM prevelansı IADPSG'ye göre %18 olarak bulunmuştur, yine IDF Diyabet Atlası 10. Baskısında Türkiye'deki GDM prevalansı %17,8 olarak belirtilmiştir (19, 38). Bizim çalışmamızda da dahil ettiğimiz 292 gebenin %21,2'si GDM tanısı almıştır.

OGTT'nin gebeler tarafından tolerans oranındaki düşüklük, maliyet etkin bir yöntem olmaması, oluşabilecek komplikasyonları önlemek ve süreci daha etkili yönetebilmek için OGTT sonrası zamanın gebelik süresine bağlı olarak kısa kalabilecek olması GDM'nin daha erken öngörülebilmesi, tanı alabilmesi ve bunların sonucunda takip ve tedavisi için daha geniş zaman sunabilmesi açısından bilim insanlarını alternatif yöntemler aramaya ve çalışmalar yapmaya itmiştir. Maternal antropometrik ve ultrasonografik ölçümler de konuyla alakalı bazı güncel çalışmaların öznesi olmuştur (10-12). Biz de ortaya çıkmış bu ihtiyaçtan ve yapılmış bazı çalışmalardan yola çıkarak, ilk trimesterde yapılan maternal viseral ve subkutan yağ doku kalınlığı ölçümlerinin olası bir GDM'yi erken dönemde öngörüp öngöremeyeceğini araştırmak istedik.

Maternal obezite, GDM için bilinen en ciddi risk faktörlerinden biridir. Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda santral yağlanmanın GDM gibi perinatal hastalıklar açısından periferik lipidozdan daha belirleyici olduğu bulunmuştur (83, 86). Abdominal yağ dokusunun viseral ve subkutan olmak üzere iki kompartmanı vardır ve hangi kompartmanın GDM'yi öngörmede yardımcı olabileceği ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (10, 89-94). Abdominal yağ dokusunun ölçümü için bilinen en iyi metot bilgisayarlı tomografidir (93). Gebelerde ise hem bilinen teratojenik etkilerinden dolayı hem ekonomik olarak etkin olduğu için, hem de BT ile kıyaslandığında benzer ölçümler yapılabildiği için ultrasonografi abdominal yağ dokusunun ölçümü için tercih edilen metottur.

Gür ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada 94 gebenin ilk trimesterde viseral ve subkutan yağ dokuları ölçülerek not edilmiş ve daha sonra GDM tanısı alanlar ve almayanlar şeklinde iki grup olarak incelenmiştir. Viseral yağ dokusu kalınlığı GDM'yi öngörmede VKİ'den daha değerli bulunurken, SYD kalınlığı açısından iki grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır (10). Yine yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalık riskini göstermede abdominal obezitenin VKİ'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (96). 2020 yılında D'Ambrossi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 295 gebenin SYD ve VYD kalınlıkları ölçülmüş ve benzer şekilde VYD kalınlığı GDM tanısı alanlarda anlamlı olarak artmış bulunmuşken, SYD kalınlığı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (89). Bunların aksine 2017 yılında Yang ve arkadaşlarının ve 2018 yılında Kansu-Çelik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda SYD kalınlığı GDM tanısı alan gebelerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuş ve GDM'yi öngörmede kullanılabileceği belirtilmiştir (93, 94). Bourdages ve arkadaşlarının 2018 yılında 1048 gebe ile yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada ilk trimesterde yapılan hem SYD, hem VYD, hem de total ya dokusu kalınlığı ölçümlerinin GDM'yi öngörmede kullanılabileceği ifade edilmiş ve arada anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (90).

Abdominal yağ dokusunun GDM'yi öngörmede kullanılabileceği ile ilgili olarak çeşitli çalışmalar mevcut olmakla beraber, hangi kompartmanın daha etkili olduğu ile ilgili olarak çalışmalar arasında farklılıklar ve çelişkiler mevcuttur. Bunun yanında GDM'yi öngörmek için maternal yağ dokusunun incelendiği bazı çalışmalarda eşik değerler oluşturularak, belirlenen eşik değerler üstündeki gebelerin daha yakından takip edilmesi

gerektiği belirtilmiştir. Thaware ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmaya 80 gebe dahil edilmiş ve sonuç olarak 4.27 cm'lik bir eşik değer elde edilmiştir. Bu değerin yüksek duyarlılık ve özgüllükle GDM'yi öngörmede bir araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (97). Yine benzer şekilde Kansu Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SYD kalınlığı için 16.75 mm, Yang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SYD için 24 mm, Bourdages ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise total yağ dokusu kalınlığı için 61 mm eşik değerler hesaplanmıştır (90, 93, 94).

2022 yılında Rahnemaei ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta-analizde 29 çalışmadan 56438 gebenin dahil edildiği, annenin çeşitli vücut kompartmanlarının GDM ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada VYD ve SYD kalınlığı da artışıyla GDM arasında ilişkinin ortaya konulduğu parametreler olarak ifade edilmiş ve düşük maliyetle GDM'yi yönetme konusunda yardımcı olabilecekleri belirtilmiştir (98). Bizim çalışmamızda hem VYD, hem SYD, hem de total yağ dokusu kalınlıklarını yapılan çoklu lojistik regresyon analizleri sonrası ROC eğrileri ile inceledik ve her üç parametrenin de GDM'yi öngörmek adına değerli birer araç olabileceğini ortaya koyduk. Yapılan hesaplamalarla birlikte SYD için 18 mm, VYD ve total yağ dokusu kalınlıklarının da her ikisi için de 55 mm optimal eşik değer olarak bulundu. Gebelikte vücut kitle indeksinin 35 ve daha fazla olması direkt olarak insülin direnci ve GDM ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (99, 100). Çin'de yapılan bir çalışmada yaştan bağımsız olarak VKİ'nin normalden fazla olmasının GDM geliştirme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak VKİ direkt GDM'yi öngörmek için bir test olarak kullanılmamıştır (101). Bizim çalışmamız da VKİ, yapılan tekli lojistik regresyon analizinde GDM'yi öngörmede anlamlı sonuçlar ortaya koyarken, diğer değişkenlerin de hesaba katıldığı çoklu lojistik regresyon analizinde etkili olmadığı gösterildi. Bu parametreler içerisinde de total yağ dokusu kalınlığının, hesaplanan ROC eğrisindeki 0.781'lik eğri altında kalan alanla, çoklu lojistik regresyon analizi sonrası hesaplanan %77,42 duyarlılıkla ilk trimesterde GDM'yi öngörmek için hem subkutan yağ dokusundan hem de viseral yağ dokusundan daha değerli bir araç olarak kullanılabileceği yaptığımız çalışmayla ortaya koyuldu.

Çalışmamız son yıllarda popülerleşen ve sıklığı gittikçe artan bir konuya eğildiği için literatüre önemli bir katkı yapabileceğini düşünmekteyiz. Yine çalışmaya dahil edilen 292 gebe ile bu konuda literatürdeki en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalardan

biri olarak öne çıkmaktadır. Ölçüm standardizasyonu için tüm ölçümler Armellini ve arkadaşlarının tariflediği ölçüm metotu kullanılarak, aynı uzman perinatolog (HAŞ) ve aynı ultrasonografi cihazı (Mindray Resona 7 - 1.2-6 MHz konveks abdominal prob) kullanılarak yapılmıştır. Bunlar çalışmamızın öne çıkan yönleri olarak sayılabilir. Çalışmamızın tek merkezde yapılması, hasta popülasyonu olarak aynı bölgede yaşayan, ırk, etnik köken açısından benzer özelliklere sahip gebelerden oluşması, çalışmamızın farklı ırklar, farklı bölgeler, farklı yaşam tarzına sahip gebeleri kapsama açısından genellenebilirliğini sorgulatabilecek sınırlamaların başında gelmektedir. Gebelerin GDM tanısı sonrası insülin ihtiyacına göre sınıflandırılmaması, yapılan ölçümlerin tek seferlik yapılan ölçümler olması çalışmamızın diğer kısıtlamaları olarak sayılabilir.

6. SONUÇ

GDM günümüzde 24-28. haftalarda yapılan vizitte tanı konabilen ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Bu çalışmayla 24.-28. haftalarda konvansiyonel olarak yapılan oral glukoz tolerans testine alternatif olarak erken gebelik haftalarında annenin cilt altı ve viseral yağ doku kalınlıklarını ölçerek bununla GDM'nin öngörülebilirliğini inceledik.

Literatürde yapılan çalışmalara benzer olarak annedeki santral obezitenin GDM riski ile korele olduğu gözükmektedir. İlk trimesterde ölçtüğümüz hem viseral hem cilt altı hem de bunların toplamı olan yağ dokusu ölçümleri ayrı ayrı olarak GDM'yi öngörmek için değerli bir araç olarak kullanılabilecek gibi durmaktadır. Literatüre ters olarak anne yaşının artmasının GDM riskinde artışla ilişkisiz bulunmuş olması, çalışma grubumuzun kısıtlı bir bölgede kısıtlı bir hasta grubuyla yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Tüm toplumlara tümevarmak için yeterli bir hasta grubu oluşturamamakla beraber ortaya koyduğumuz sonuçlar, GDM öngörüsü ile ilgili ölçümlerde ortaya konan eşik değerler ve çok değişkenli lojistik regresyonların sonuçları maternal yağ dokusunun GDM öngörüsünde kullanılabileceğiyle ilgili ciddi fikirler vermektedir. Hastalar için kabul edilebilir, pratik ve ekonomik bir yaklaşım olması üzerinde çalışmak için ayrı bir önem arz etmektedir. Bu sebeplerle de sonuçlarımızın uygulanabilirliğinin ve genellenebilirliğinin doğrulanabilmesi için çok merkezli, daha geniş kapsamlı ve kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ, Sacks DA. Resolving the gestational diabetes diagnosis conundrum: the need for a randomized controlled trial of treatment. Diabetes Care. 2021;44(4):858-64.
2. Mihmanlı V, Mihmanlı M. Diabetes mellitus ve gebelik. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(1):17-22.
3. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. bmj. 2022;377.
4. Association A. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2004;27(Suppl 1):s88-s90.
5. Mellitus GD. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2018;131(2):e49-e64.
6. Agarwal M, Punnose J, Dhatt G. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. Diabetes research and clinical practice. 2004;63(1):73-4.
7. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;191(3):964-8.
8. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology. 2004;145(5):2273-82.
9. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli M, Tagliaferri M, Calo G, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. International journal of obesity. 2000;24(9):1139-44.
10. Gur EB, Ince O, Turan GA, Karadeniz M, Tatar S, Celik E, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. Endocrine. 2014;47(2):478-84.

11. Martin AM, Berger H, Nisenbaum R, Lausman AY, MacGarvie S, Crerar C, et al. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. Diabetes care. 2009;32(7):1308-10.
12. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, et al. First-trimester maternal abdominal adiposity predicts dysglycemia and gestational diabetes mellitus in midpregnancy. Diabetes Care. 2016;39(1):61-4.
13. Lane A. Gestational Diabetes. Embryo Project Encyclopedia. 2020.
14. Hadden D, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). Diabetologia. 1989;32(8):625-.
15. Duncan JM. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc Lond. 1882;24:256.
16. Dunn PM. Dr Priscilla White (1900–1989) of Boston and pregnancy diabetes. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2004;89(3):F276-F8.
17. O'SULLIVAN JB, CM M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964;13:278-85.
18. Karaçam Z, Çelİk D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021;34(8):1331-41.
19. Federation I. IDF Diabetes Atlas, tenth. International Diabetes. 2021.
20. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2015;16(1):25.
21. Aydın M, Gürel A, Çelik C, Tülübaş F, Abalı R, Yılmaz A. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı. Yeni Tıp Dergisi. 2013.
22. Association AD. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43(Suppl 1):S183-S92.
23. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC pregnancy and childbirth. 2018;18(1):1-20.
24. Ray S, Maunsell JH. Different origins of gamma rhythm and high-gamma activity in macaque visual cortex. PLoS biology. 2011;9(4):e1000610.

25. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni. 2015;49(1):1.
26. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2001;86(3):989-93.
27. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes care. 2007;30(Supplement_2):S112-S9.
28. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2015;1(1):1-22.
29. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes. 1999;48(9):1807-14.
30. Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature [Internet]. 2006; 443: 289–95.
31. Nadir I, Oğuz, D. Adipokinler. Güncel Gastroenteroloji. 2019(13/2):107-9.
32. Koch C, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams L, Tups A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. Journal of neuroendocrinology. 2014;26(2):58-67.
33. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? Diabetes & Metabolism. 2015;41(5):393-400.
34. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(5):2306-11.
35. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Lawlor DA, Dunne F, Tuffnell D, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. PloS one. 2017;12(4):e0175288.

36. Chevalier N, Fénichel P, Giaume V, Loizeau S, Bongain A, Daideri G, et al. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? Diabetes & metabolism. 2011;37(5):419-25.
37. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018;132(6):e228-e48.
38. Diabetes IAo, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care. 2010;33(3):676-82.
39. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2015;38(Supplement 1):S8-S16.
40. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(8).
41. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes care. 1980;3(3):458-64.
42. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1996;36(3):239-47.
43. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Obstetrics & Gynecology. 1997;90(6):869-73.
44. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 1998;21:B79.
45. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2019;5(1):1-19.
46. Metzger BE, Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson,

B., Rogers, M. S., & Sacks, D. A. . Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):1991-2002.

47. Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational on perinatal morbidity reassessed: Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. Diabetes care. 1995;18(1):127-9.

48. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus: a survey of perinatal complications in the 1980s. Diabetes. 1991;40(Supplement_2):74-8.

49. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. New England journal of medicine. 2005;352(24):2477-86.

50. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. New England Journal of Medicine. 2009;361(14):1339-48.

51. Girz B, Divon M, Merkatz I. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 1992;12(3):229-33.

52. Åberg A, Rydhström H, Källén B, Källén K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1997;76(3):212-7.

53. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. 2015;105(1):53-72.

54. Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M, Chames M, Spinnato J, Sibai B. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2002;11(4):245-8.

55. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. Reproductive toxicology. 2011;32(2):205-12.

56. Pilliod RA, Page JM, Burwick RM, Kaimal AJ, Cheng YW, Caughey AB. The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213(3):410. e1-. e6.
57. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1998;152(3):249-54.
58. Widness J, Teramo K, Clemons G, Voutilainen P, Stenman U-H, McKinlay S, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. Diabetologia. 1990;33(6):378-83.
59. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. European heart journal. 2007;28(11):1319-25.
60. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. American journal of obstetrics and gynecology. 1992;166(4):1287-93.
61. Baird J. The State of the Art in Diabetic Pregnancy. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy. 1989:267-74.
62. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;206(4):309. e1-. e7.
63. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(1):77-90.
64. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS. Williams obstetrics, 24e: Mcgraw-hill New York, NY, USA; 2014.
65. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2009;373(9677):1773-9.
66. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. PLoS medicine. 2018;15(1):e1002488.

67. Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2017;40(1):101-8.
68. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2019;62(6):905-14.
69. Pan X-F, Tang L, Lee AH, Binns C, Yang C-X, Xu Z-P, et al. Association between fetal macrosomia and risk of obesity in children under 3 years in Western China: a cohort study. World Journal of Pediatrics. 2019;15(2):153-60.
70. 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. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2001;14(Supplement):681-90.
71. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Annals of internal medicine. 2013;159(2):123-9.
72. Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. Current Diabetes Reports. 2019;19(6):33.
73. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018;29(11):743-54.
74. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, West HM, Smyth RM, Kearney PM. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):Cd011880.
75. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003-15.
76. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(6):e015557.

77. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(1):134-9.
78. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):118-24.
79. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(4):379-84.
80. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(6):607-14.
81. Melchor I, Burgos J, Del Campo A, Aiartzaguena A, Gutiérrez J, Melchor JC. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. Journal of perinatal medicine. 2019;47(6):625-30.
82. Gustat J, Elkasabany A, Srinivasan S, Berenson GS. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults: the Bogalusa heart study. American journal of epidemiology. 2000;151(9):885-91.
83. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The role of obesity in preeclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2011;1(1):6-16.
84. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, et al. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. American journal of epidemiology. 2009;170(7):829-36.
85. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. The American journal of clinical nutrition. 2000;71(5):1256S-61S.
86. Ohashi N, Yamamoto H, Horiguchi J, Kitagawa T, Hirai N, Ito K, et al. Visceral fat accumulation as a predictor of coronary artery calcium as assessed by multislice computed tomography in Japanese patients. Atherosclerosis. 2009;202(1):192-9.

87. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity reviews. 2010;11(1):11-8.
88. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy'from 'unhealthy'obese individuals. Current opinion in lipidology. 2010;21(1):38-43.
89. D'Ambrosi F, Rossi G, Soldavini CM, Di Maso M, Carbone IF, Cetera GE, et al. Ultrasound assessment of maternal adipose tissue during 1st trimester screening for aneuploidies and risk of developing gestational diabetes. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2020;99(5):644-50.
90. Bourdages M, Demers M-É, Dubé S, Gasse C, Girard M, Boutin A, et al. First-trimester abdominal adipose tissue thickness to predict gestational diabetes. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2018;40(7):883-7.
91. Rocha AdS, Bernardi JR, Matos S, Kretzer DC, Schöffel AC, Goldani MZ, et al. Maternal visceral adipose tissue during the first half of pregnancy predicts gestational diabetes at the time of delivery–a cohort study. PloS one. 2020;15(4):e0232155.
92. Alves JG, Souza ASR, Figueiroa JN, de Araújo CAL, Guimarães A, Ray JG. Visceral adipose tissue depth in early pregnancy and gestational diabetes mellitus-a cohort study. Scientific reports. 2020;10(1):1-4.
93. Yang SH, Kim C, An HS, An H, Lee JS. Prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant Korean women based on abdominal subcutaneous fat thickness as measured by ultrasonography. Diabetes & metabolism journal. 2017;41(6):486-91.
94. Kansu-Celik H, Karakaya BK, Tasci Y, Hancerliogullari N, Yaman S, Ozel S, et al. Relationship maternal subcutaneous adipose tissue thickness and development of gestational diabetes mellitus. Interventional Medicine and Applied Science. 2018;10(1):13-8.
95. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. Journal of Clinical Ultrasound. 1990;18(7):563-7.
96. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. Journal of clinical epidemiology. 2008 Jul 1;61(7):646-53.

97. Thaware PK, Patterson CC, Young IS, Casey C, McCance DR. Clinical utility of ultrasonography-measured visceral adipose tissue depth as a tool in early pregnancy screening for gestational diabetes: a proof-of-concept study. Diabetic Medicine. 2019 Jul;36(7):898-901.

98. Rahnemaei, F. A., Abdi, F., Pakzad, R., Sharami, S. H., Mokhtari, F., & Kazemian, E. (2022). Association of body composition in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *PloS one*, *17*(8), e0271068.

99. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. Obesity reviews. 2009 Mar;10(2):194-203.

100. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11–13 weeks' gestation and pregnancy complications. Fetal diagnosis and therapy. 2011;30(4):250-65.

101. Yi LI, Dan-ting LI, Meng-xue CH. Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with gestational diabetes mellitus: A cohort study in Southwest China. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition). 2019;50(1).