T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANILI BİR GRUP GEBENİN POSTPARTUM BEŞİNCİ YILLARINA BAKIŞ

DR. HANDE İLERİ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. UMUT GÖK BALCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

TEŞEKKÜR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği'nde yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve eğitimim süresince yol gösteren, gelecekteki meslek hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda büyük emeği olan ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Kurtuluş Öngel'e, Doç.Dr. Haluk Mergen'e, Doç.Dr. Umut Gök Balcı'ya, Doç.Dr.Hülya Parıldar'a, sayın Doç.Dr. Mehmet Helvacı'ya, Uzm.Dr. Yasemin Kılıç Öztürk'e, Uzm.Dr. Yusuf Adnan Güçlü'ye, Uzm. Dr. Nurdan Tekgül'e, Uzm.Dr. Tanju Yılmazer'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından ve teze katkılarından dolayı sayın Prof.Dr.Mehmet Özeren'e ve sayın Doç. Dr. Umut Gök Balcı'ya, asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, büyük emeği olan ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Op. Dr. Sibel Bakiye Civaş, sayın Op. Dr. Azra Arıcı'ya, ayrıca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve bütün klinik personeline teşekkür ederim.

Gösterdiği büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren, mesleğimi seçmemde beni destekleyen babam Hasan Kutlu'ya, tüm hayatım boyunca emekleriyle ve sevgileriyle eğitimime katkıda bulunan ve her zaman bana destek olan sevgili annem ve kardeşime teşekkür ederim.

İlk günde beri bana gösterdiği sevgi ve destek için; hayat arkadaşım, canım eşim Op.Dr. Alper İleri'ye ve canım oğlum Arda'ya teşekkür ederim.

Dr. Hande İleri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER.....ii

KISALTMALAR iii

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....iv

GRAFİK LİSTESİ.....v

ÖZET.....vi

ABSTRACT..... viii

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER.....3

GEREÇ VE YÖNTEM 17

BULGULAR.....18

TARTIŞMA 30

SONUÇLAR 41

KAYNAKLAR.....43

EKLER.....56

KISALTMALAR

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
ADA: Amerikan Diyabet Birliği
ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
HPL: Human Plasental Laktojen
PGH: Plasental Büyüme Hormonu
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsensusu
NDDG: Ulusal Diyabet Data Grubu
PKOS: Polikistik Over Sendromu
HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları Çalışması
IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
DM: Diyabetes Mellitus
BMI: Beden Kitle Endeksi
IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
NICE: İngiliz Ulusal Klinik Üstünlük Enstitüsü

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo-1 Priscilla White Sınıflaması
Tablo-2. Beşinci Uluslarası Diyabet Çalıştay Konferansı Risk Değerlendirmesi
Tablo-3. ACOG Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanı Yaklaşımı
Tablo-4. GDM teşhisi için 100 gr 3 saatlik glukoz tolerans testi Carpenter-Coustan /NDDG tanı ölçütleri*
Tablo-5. WHO 75 gr 2 saatlik OGTT eşikleri
Tablo 6. Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Oral glukoz Tolerans Testine göre Gestasyonel Diyabet Tanısı
Tablo-7. Gestasyonel diyabet tanısı için iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi IADPSG ve ADA tek basamaklı yaklaşım kriterleri
Tablo-8. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı-ADA postpartum izlem
Tablo-9. GDM'li Hasta Doğum Bilgileri
Tablo-10. Gebelik ve postpartum 5. yıl ALT ve AST karşılaştırılması
Tablo-11. Gebelik ve postpartum 5. yıl Üre ve Kreatin karşılaştırılması
Tablo-12. Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT Glukoz karşılaştırılması
Tablo-13. Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT keton karşılaştırılması
Tablo-14.Gebelik ve postpartum 5. yıl Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri, HbA1C karşılaştırılması
Tablo-15.Postpartum 5. yıl Glisemik Durum
Tablo-16.Gebelik ve postpartum 5. yıl hedef değerlere ulaşma durumu
Tablo-17.Postpartum 5. yıl Lipid Profili
Tablo-18. Gebelik ve postpartum 5. yıl TSH karşılaştırılması
Tablo-19.Postpartum 5. yıl hastaların GDM ilişkili olabilecek tanıları
Tablo-20.Postpartum 5. yıl hastaların ilaç kullanım durumu

Şekil-1. Türkiye Endokrin Derneği GDM tanı kriterleri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik-1. Gebelik ve postpartum 5. yıl ALT ve AST karşılaştırılması
Grafik-2. Gebelik ve postpartum 5. yıl Üre ve Kreatin karşılaştırılması
Grafik-3. Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT Glukoz karşılaştırılması
Grafik-4.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT keton karşılaştırılması
Grafik-5. Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT protein karşılaştırılması
Grafik-6.Gebelik ve postpartum 5. yıl Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri, HbA1C karşılaştırılması
Grafik-7.Postpartum 5. yıl Glisemik Durum ve ilaç kullanımı
Grafik-8.Gebelik ve postpartum 5. yıl hedef değerlere ulaşma durumu
Grafik-9.Gebelik ve postpartum 5. yıl TSH karşılaştırılması
Grafik-10.Postpartum 5. yıl hastaların GDM ilişkili olabilecek tanıları

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Gestasyonel diyabet; gebelikte ortaya çıkan, çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabet gebelikte;preeklampsi, hidramniyoz, makrozomi ve gestasyonel yaş için büyük bebek, fetal organomegali, perinatal morbidite, neonatal respiratuar problemler ve metabolik sorunlar gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Doğum sonrasındaki sonuçlar ise yakın zamanda ortaya koyulmaya başlanmıştır. Gestasyonel diyabet postpartum taramalarında diyabet, prediyabet, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da amacımız gestasyonel diyabet öykülü hastaların gebelikte ve postpartum beşinci yılda serum biyokimyasal değerleri ile, aldıkları ilgili olabilecek tanıları retrospektif olarak tarayarak gestasyonel diyabetin uzun dönemde yaratabileceği sorunları değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD: Çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.01.2009-01.01.2013 yılları arasında doğum yapmış ve ilk kez Gestasyonel Diyabetes Mellitus ICD 10 tanısı almış 147 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, doğum haftası, doğum şekli, bebek doğum kilosu, ALT, AST, üre, kreatin, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, HbA1C, glisemik durumu ve hedef değerlere ulaşıp ulaşamadığı, TİT değerleri, TSH incelenmiş; 5.yıl takiplerinde bu değerlere lipid profili, hastanın aldığı tanılar ve kullandığı ilaçlar eklenmiştir. Hastalara ait bilgilere hastanenin klinik data sistemi (probel) ve medulla üzerinden ulaşılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen gebelerin doğum sırasındaki yaşları ortalama 31,3±5,8; bebek doğum kilosu ortalama 3257±823gr, doğum haftası ortalama değeri 37,5±3,1 hafta . Primer sezaryen %46,9, vajinal doğum ise %19.7 olarak saptanmıştır. Gestasyonel diyabet ile komplike olmuş gebelik ve postpartum değerlerden ALT,AST, üre, kreatin, açlık ve tokluk kan glukozu, HbA1C,TSH 5.yıl takibinde gebelikteki değerlere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.TİT keton, TİT proteinde anlamlı düşüş gözlenirken.TİT glukoz değeri anlamlı değişim göstermemiştir. Gebe hastaların sadece %19,7'sinin hedef glisemik değerlere ulaştığı; postpartum 5.yıl takipte ise %46'sının tip 2 diyabete progrese olduğu, bunlardan %38,1'inin non-regüle, %7,5 hasta regüle, %1,4 tanı almamış veya tedavi başlanmamış diyabet olduğu görülmüştür. 5.yıl takipte hastaların %21,8 prediyabetik, %31,3 olgu ise normoglisemik saptanmıştır. Lipid profili postpartum takibinde total kolesterol ortalama değeri 198.3±45,7mg/dl, HDL 47.8±11.3mg/dl, LDL 130,4±74,1 mg/dl ve trigliserid 188±180,5 mg/dl olarak saptanmıştır. Hastaların diyabet tanıları dışında göğüs ağrısı (%21,8), hipertansiyon(%17,7), hiperlipidemi (%15), obezite(%8,8), aterosklerotik kardiyovaskler hastalık (%5,4); daha az sıklıkla olmak üzere sırasıyla: kardiyak aritmi, metabolik bozukluklar, çarpıntı, kronik iskemik kalp hastalığı, geçici serebral iskemik atak, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, serebral enfarktüs, hiperkolesterolemi, tromboz ve emboli, intraserebral hemoraji, koagülasyon bozukluğu, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, senkop ve bayılma tanıları aldığı görülmüştür. Diyabetik ilaç kullanan hastalarda %21'i sadece oral antidiyabetik, %9.5 sadece insülin, %15,6'sı ise kombine tedavi kullanmaktadır. Ayrıca antihipertansif,

antianjinal, lipid düşürücü, antitrombositer, antikoagülan ilaç kullanan hastalar saptanmıştır.

SONUÇ: Postpartum periyodu gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçlarının erken yakalanması adına önemli zaman dilimidir. Biyokimyasal incelemeler gelecekte ortaya çıkabilecek hastalıkların erken saptanmasına olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda postpartum 5.yıl takipte incelenen biyokimyasal değerlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiş olup olguların çoğunun GDM ilişkili olabilecek çeşitli hastalık tanıları aldığı görülmüştür. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde toplum sağlığını gözetmek ve sağlık harcamalarını azaltmak amacıyla bu grup hastalara doğum sonrası sık kontroller yapılarak gereğinde koruyucu öneriler ile tedaviler verilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: gestasyonel diyabetes mellitus, postpartum tarama

ABSTRACT

BACKGROUND: Gestational diabetes mellitus is defined as glucose intolerance that begins or is first detected during pregnancy. Gestational diabetes is associated with adverse outcomes like preeclampsia, hydramnios, macrosomia, large for gestational age, organomegaly, perinatal morbidity, neonatal respiratory difficulties and metabolic issues. Postpartum outcomes are introduced by recent studies. GDM cases is correlated with diabetes, prediabetes, hypertension, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular and cerebrovascular diseases in postpartum screening. In our retrospective study we aim to report gestational diabetes long term complications by evaluating pregnancy and postpartum 5th year serum biochemicals and related diagnosis.

METHODS: Our study held in Tepecik Education and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics between January 1st, 2009 to January 1st, 2013 . 147 pregnant women participated who were diagnosed Gestational Diabetes Mellitus for the first time(ICD 10) and delivered. In this cases we assesed age, gestational age, type of delivery, birth wight, ALT, AST, urea, creatine, fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose, HbA1C, glycemic state, achieve target glucose levels, urine glucose, urine protein and urine ketone and TSH indexed pregnancy and 5th year postpartum screening. Also we study postpartum 5th year lipid profile, diagnosis and pharmacological agents prescribed. We used clinical and prescription data system to extract these cases' results and SPSS 22.0 for analyze. $p<0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS: In pregnant cases; mean age at delivery wa**s** 31,3±5,8; birth weight was 3257±823gr, gestational age was 37,5±3,1. We reported that primary cesarean mean rate was %46,9, vaginal delivery was %19,7. We demonstrated ALT, AST, urea, creatine, fasting and postprandial plasma glucose, HbA1C, TSH was significantly higher in postpartum screening than indexed pregnancy. Urine ketone and protein was lower remarkably. Urine glucose levels did not differ. %19,7 pregnant women achieved targetted glucose levels, in postpartum 5th year screening %46 of cases progresed to type 2 diabetes, %38,1 had non-regulated plasma glucose, %7,5 had regulated, %1,4 was diabetic but had no diagnosis or treatment. We documented that in 5th year postpartum screening %21,8 women were prediabetic, %31,3 were normogylisemic. Postpartum lipid profile screening mean rates were shown respectively; total cholesterol: 198,3±45,7mg/dl, HDL: 47,8±11,3mg/dl, LDL: 130,4±74,1 mg/dl ve triglyceride: 188±180,5 mg/dl. In postpartum scrennning cases diagnosed with angina (%21,8), hypertension (%17.,7), hyperlipidemia (%15), obesity (%8,8), atherosclerotic cardiovascular disease %5,4; and the others respectively cardiac arrhythmia, metabolic disease, palpitation, chronic caridac ischemia, transient cerebral ischemic attack, chronic renal failure, cerebrovascular disease, cerebral infarction, coagulation disorder, pulmonary embolism, coronary artery disease, syncope. %21 of the patient was prescribed with only oral antidiabetic, %9,5 only insuline and %15,6 had combination treatment. Furthermore we observed that there were patients using antihypertensive, antianginal, lipid lowering, antitrombositer, anticoagulant agents.

CONCLUSION: Postpartum period is significant time for diagnosing adverse outcomes of gestational diabetes mellitus. Biochemical screening may allow early

detection of future diseases. In our study we observed postpartum 5th year biochemical metabolites were significantly different and most of the cases were diagnosed possible GDM associated diseases. Primary health care providers -in order to protect population and decreasing the cost- need to established frequent postpartum screening and provide preventive treatments if necessary for this particular population

KEYWORDS: Gestational Diabetes Mellitus, Postpartum Screening

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) raporlarında gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmıştır(1, 2, 3, 4).Gestasyonel diyabetli bir gebe tanısı konmamış bir tip 1 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte erken dönem bir tip 2 diyabet veya gebeliğin indüklediği glukoz intoleransına sahip olabilir (5).

Tüm gebelerin yaklaşık %1-14 kadarı diyabet tanısı almaktadır (6). Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un (GDM) sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak % 60-90 arasındadır(7). Özellikle birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü varlığı, obezite, ileri anne yaşı, önceki gebeliklerde GDM, makrozomik, ölü veya malformasyonlu bebek doğum öyküsü ve çoğul gebelik GDM için risk faktörleridir (8).

GDM'li annenin glisemik kontrol düzeyi ne kadar iyi ise malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı o kadar azalır (9, 10, 11). GDM'nin tarama ve tanısının yararı; taramanın zamanlaması dolayısı ile tedaviye ne zaman başandığı ve tedavinin ne kadar südüğü ile yakından ilişkilidir (12). Tarama aşamasında çeşitli otoritelerin izlediği ve önerdiği yönergeler bulunmaktadır. En sık kullanılan tarama ve tanı yöntemleri; iki aşamalı 50 gr- 100gr glukoz yükleme testi ve tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testidir.

Diyabetle komplike olmuş gebelikte; gerekli prekonsepsiyonel bakım ve takibi yapıldığında, diyet, egzersiz ve insulin tedavisine uyulduğunda diğer gebeliklerle aynı morbidite ve mortalite oranlarına yaklaşılır. Ancak özellikle toplumumuzdaki beslenme alışkanlıklarının dengesiz ve egzersizin yetersiz olması ve kadınların obeziteye meyilli olmaları, diyabet hastalarının toplumumuzdaki tedavisini güçleştirmektedir. Dolayısıyla diyabetli gebelikler normal gebe grubuna göre birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60'lar gibi çok yüsek oranlarda seyretmekteydi. 1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başamasıyla bu oranlar oldukça düşmüştür. Buna rağmen hala bazı komplikasyonlara bu gebelerde daha sık rastlanmaktadır (13).

ACOG, ADA ve 5.Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay-Konferansı gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlarda uzun dönem izlem önermektedir (14, 15, 16). Minimum her 3 yılda bir glisemik durumun tekrar değerlendirilmesi konusunda hastalar yönlendirilmelidir. Yeniden gebe kalacak hastalar için daha sık değerlendirmelerin yapılması prekonsepsiyonel ve prenatal bakım açısından değerlidir. Diyabet, ailede diyabet riski öyküsü, obezite, gebeliğinde oral anti hiperglisemik ajan veya insülin kullanımı öyküsü gibi risk faktörlerine sahip olan kadınlarda 1 veya 2 yıl gibi daha sık taramalar planlanması önerilmektedir. (17)

Bu çalışmada hastanemizde 2009-2013 yılları arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış ve doğum yapmış kadınlar incelenerek takipleri mevcut olan hastaların yaş, doğum şekli, gebelik haftası, bebek doğum kilosu; doğum yaptıkları yıldaki ve 5.yıllarındaki takiplerinde yapılan

biyokimyasal testler karşılaştırılmış ve 5.yılda hastaların aldığı tanı ve kullandığı ilaçlar incelenmiştir. Bu çalışmayla gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan hastaların uzun dönemde yaratabileceği biyokimyasal değişiklikler ve metabolik etkiler sonucu oluşabilecek hastalıkları ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte Diyabetes Mellitus

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu diyabetes mellitustur. Diyabet gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diyabetes mellitus olarak adlandırılır (13). Gebelikte görülen tüm diyabetlerin % 90'ı GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşurur (18). Hastalık süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diyabetik gebeleri klasifiye etmiş bu klasifikasyon daha sonra modifiye edilmişir. 1986'da ACOG Tablo 1'deki klasifikasyonu önermişir (19, 20, 21). Pregestasyonel diyabetin de % 8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşurur (22).

Tablo-1 Priscilla White Sınıflaması

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	Postprandiyal glukoz (2 saatlik)	Tedavi
A-1	Gestasyonel	<105 mg/dL	<120 mg/dL	Diyet
A-2	Gestasyonel	>105 mg/dL	>120 mg/dL	İnsülin
	Başlangıç (yaş)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	
B	20'den büyük	< 10	Yok	İnsülin
C	10–19 arası	10–19	Yok	İnsülin
D	10'dan küçük	> 20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	Kalp	İnsülin

*Gebelik tanısı konduğunda <20. gestasyon haftasından önce 24 saatlik 500 mg ve üzeri proteinüri

Klas A diyabetikler OGTT'si bozuk ancak açlık ve postprandiyal plazma glukoz değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. Bu hastalar esas olarak diyet ile regüle edilirler. Diyet yetersiz kalısa insülin tedavisine geçlir. Bazı araştırmacılar açlık glukoz düzeylerine dayanarak bu sınıfın bir de alt sınıflandırmasını yapmışlardır. A1<105 mg/dl, A2>105mg/dl (24).

Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların sadece ortalama % 15'inde açlık glukoz seviyesi yüsektir. White klasifikasyonuna karşılık gelen B-H grupları arası sınıflandırma, pregestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin sınıflamasıdır. Klas D, F, R'de vasküer hastalığı artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Klas A ve C arasıda makrozomi, D ve R arasıda intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıplara daha yüksek oranda rastlanır (23).

2.1.1.Gebelikte ve GDM'de karbonhidrat metabolizması

Gebeliğin ikinci yarısındaki fetal büyümenin devamı için gebeliğin ilk yarısında yağ depolarında artışa yönelik metabolik değişiklikler olur. Estradiol düzeylerinin ilk trimesterde yükselmesiyle beraber insülin duyarlılığında artış olur (24). Glukozun periferik kullanımının artması sonucunda açlık plazma glukoz düzeyi düşmeye başlar. Tokluk glukoz düzeyleri ise artış gerçekleşir (25). Glukozun trofoblastlarda bulunan glukoz transporter aracılığıyla fetus tarafından kullanılması, normal gebelik sırasında

açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerinin gebelik öncesi düzeylerin altında seyretmesine neden olur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ise fetüsün artan glukoz ihtiyacının karşılanabilmesi için özellikle plasenta kaynaklı hormonların etkisiyle progresif olarak maternal insülin direnci artar. Başlıca human plasental laktojen (HPL), plasental büyüme hormonu (PGH), kortizol gibi insülin karşıtı ajanların varlığıyla diyabetojen bir ortam oluşur (26). Normal bir gebelikte son trimesterde insülin direnci %40-70 oranında artar. İnsülin direncine, reseptörlerin aktivasyon yolaklarında meydana gelen çok sayıdaki değişiklik neden olur. Pankreatik ß hücreleri maternal kan şekerini normal sınırlarda tutmak için insülin salgılanmasını arttırırlar. Pankreas ß hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir (27). Normal gebelerde bu fizyolojik değişiklikler tolere edilebilirken diyabet öyküsü olan veya gebelik öncesi diyabet tanısı almamış birçok kadında pankreastan insülin salınımı yeterince arttırılamadığı için bu değişiklikler kompanse olmamakta ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır.

2.1.2.Tarama ve Tanı

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Önceki yıllarda tarama için sadece gebenin özgeçmişi ve soygeçmişi kullanılmaktaydı. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısal 3 saatlik 100 gr OGTT testi önerilmekteydi (28). Sadece anamneze dayanan bu taramada gestasyonel diyabetli gebelerin ancak %50'sinin yakalanabildiği çalışmalarda göterilmiştir (28, 29). 1990 yılında Chicago Workshop Conference Gestational Diyabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28'inci haftalar arasında tüm gebelere , 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz plazma öneklemesi yapılır. Testin 24-28'inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda belirgin hale gelmesidir (30, 31, 32, 33, 34).

40 yıldan fazladır süren araştırmalara rağmen, optimum gestasyonel diyabet tanısı ile ilgili görüş birliği sağlanamamıştır. ADA 2017 yeni şemayı kabul etse de ACOG 2017 daha önceki bildirilerinde olduğu gibi 75gr oral glukoz tolerans testini desteklemeyi kabul etmemiştir. Bunun yerine ACOG, gestasyonel diyabet tarama ve tanısında iki basamaklı yaklaşımı önermeye devam etmektedir. Benzer şekilde 2013 yılında NIH Konsensus Geliştirme konferansı da tek basamaklı yaklaşımın benimsenmesi için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır(35). ADA 2018 iki yaklaşımın da çalışmalarla desteklendiğini ve benimsenebileceğini fakat uygun maliyetli yaklaşım olarak tek basamaklı yaklaşımın önerildiğini belirtmektedir. Bu konuda görüş birliğine varılması için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır (36).

Önerilen iki basamaklı yaklaşım 50gr 1 saatlik oral glukoz yükleme testi kullanılarak evrensel ya da risk temelli tarama ile başlar. 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet çalıştay Konferansı tabloda (tablo-2) gösterilen tarama kriterlerini kullanılmasını önermektedir . Gabbe ve arkadaşları 2004 kadın hastalıkları ve doğum doktorlarının uygulamalarını araştırmışlar ve %96'sının evrensel taramayı kullandıklarını bildirmişlerdir(37). Tarama, gebelikte daha önce glukoz intoleransı olduğu bilinmeyen kadınarda 24 ve 28.haftalarında yapılmalıdır. Bu 50gr tarama testi

sonrasında, önceden belirlenmiş eşik plazma glukoz konsantrasyonu değerlerine eşit veya onlardan yüksekse tanısal 100gr 3 saatlik OGTT yapılır.

Tablo-2. Beşinci Uluslarası Diyabet Çalıştay Konferansı Risk Değerlendirmesi

Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel Diyabeti(GDM) Saptamada Risk Değerlendirmesi Önerilen Tarama Stratejisi (metzger 2007den uyarlanmıştır)
GDM riskini değerlendir: İlk doğum öncesi muayenede riski belirle **Düşük Risk:** Aşağıda gösterilenlerin tamamı varsa, rutin olarak kan glukoz testlerine gerek yoktur: GDM prevalansının düşük olduğu etnik grup üyesi Birinci derece akrabalarında diyabet yok Yaş< 25 Gebelik öncesi normal kilo Normal Doğum Ağırlığı Anormal glukoz metabolizmas öyküsü yok Kötü obstetrik sonuç öyküsü yok **Orta Risk:** 24 ile 28.haftalar arasında aşağıdakilerden birini kullanarak kan glukoz testlerini uygula: İki basamaklı işlem: 50 gr oral glukoz yükleme testinden sonra, yükleme testinde eşik değer saptanırsa tanısal 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır Tek Basamaklı işlem: Tüm olgulara 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır **Yüksek Risk:** Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası olduğunda yukarıda tanımlanan işlemleri kullanarak olanaklı olan en kısa sürede kan glukoz testlerini uygula: Ciddi Obezite Tip 2 diyabet için güçlü aile öyküsü Daha önceki gebeliğinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü. GDM tanısı koyulmazsa, kan glukoz testleri 24 ile 28.haftalar arasında veya hiperglisemiyi gösteren semptom veya bulguların olduğu herhangi bir zamanda testler tekrarlanmalıdır.

50gr taramada plazma glukoz düzeyleri, günün saatine ve son öğün zamanına bakılmaksızın 50gr oral glukoz yüklemesinden 1 saat sonra ölçülür. Yakın zamanda yapılan bir derlemede 140mg/dl eşik değeri için toplam sensitivite, tanıda kullanılan 100gr eşiğine bağlı olarak %74 ile %83 arasında değişmektedir. 135mg/dl eşiği için %65-81'e düşmüştür(38). Bununla birlikte ACOG 2017, 50gr taramada eşik olarak 135 veya 140 mg/dl değerinin kullanılmasını önermektedir. ACOG güncel önerileri tabloda gösterilmektedir. Önceki yıla göre farklılık olarak ACOG 2017'de uzmanların tanı sırasında bir anormal değerle birlikte testi pozitif olarak kabul edebileceklerini bildirmişlerdir. (Tablo-3)

Tablo-3. ACOG Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanı Yaklaşımı

ACOG Gestasyonel Diyabet 2 basamaklı tarama ve tanı yaklaşımı
1.Basamak
1-Günün herhangi bir saatinde 50 gram oral glukoz yükleme verin
2-Plazma veya serum glukozu ölç
3- Glukoz ≥135 mg/dL (7.5 mmol/L) veya ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) ise sonuç yüksek olarak belirlenir ve 100 gr oral glukoz tolerans test uygulaması gerekir*
2.Basamak
1-Açlık serum veya plazma glukoz konsantrasyonunu ölç

2- 100 gr oral glukoz yükleme testi uygula
3-glukoz yükleme testinden sonra 1.,2. ve 3. saat plazma veya serum glukozunu ölç
4-Yükselmiş glukoz konsantrasyonlarında 2 veya daha fazla puan genel olarak pozitif kabul edilir (Carpenter-Coustan veya NDDG eşikleri kullanılabilir)ACOG 2017'de sadece bir anormal değerin de GDM tanısında kullanılanileceğini bildirmişlerdir.

* Bazı uzmanlar 130 mg / dL eşik değeri kullanırlar (4).

Tablo-4. GDM teşhisi için 100 gr 3 saatlik glukoz tolerans testi Carpenter-Coustan /NDDG tanı ölçütleri*

	Plazma veya serum glukoz değeri Carpenter/Coustan (mg/dl)	**Plazma glukoz değeri National Diabetes Data Group(mg/dl)**
Açlık	95	105
1.saat	180	190
2.saat	155	165
3.saat	140	145

*Gece en az 8 saatlik aç kalmış hastaya 100gr oral glukoz yükleme verilir. İki veya daha fazla eşik değerlere eşit veya daha büyük olan glukoz konantrasyonu genellikle pozitif olarak kabul edilir, Fakat ACOG 2017 Practice Bulletin tarafından klinisyenlerin bir yükselmiş değerle birlikte testin pozitif olarak kabul edebileceğini önermiştir. Üç saatlik OGTT sonuçlarının sonuçlarına dayanarak GDM'nin iki farklı sınıflandırma şeması önerilmiştir. Yukarıda belirtilen OGTT değerleri, daha önceki Carpenter ve Coustan değerlerinin modifiye edilmiş şekilde belirlenmiştir. 105, 190, 165 ve 145 mg / dL (5.8, 10.6, 9.2) eşik değerlerini kullanan NDDG (National Diabetes Data Group ve DM Tanı ve Sınıflandırma uzman komitesinin önerilerinden daha düşüktür.Bunun nedeni daha eski Somogyi-Nelson glukoz analizi yönteminden türetilen eşiklerin, halihazırda kullanılan enzimatik testleri hesaba katmak için düzeltilmiş olmasıdır (39).

Tablo-5. WHO 75 gr 2 saatlik OGTT eşikleri

Gebelik sırasında herhangi bir zamanda aşağdaki glukoz eşiklerinden bir veya daha fazlası yerine getirildiğinde "gestasyonel diyabet" tanısı yapılır*

Açlık	92 - 125 mg/dL
veya	
1.saat	≥180 mg/dL
veya	
2.saat	153 - 199 mg/dL

*Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası karşılanırsa, "gebelikte diabetes mellitus" tanısı yapılır: Açlık plazma glukozu ≥ 126mg/dl, 75 gr oral yüklemeden sonra 2.saat plazma glukozu ≥ 200mg/dl, diyabet semptomları varlığında rasgele kan glukozu ≥ 200mg/dl. Yüklemeden sonraki 1.saate dayanan herhangi bir tanı kriteri yoktur.

Gestasyonel Diyabetli kadınları tarama ve tedavi endikasyonları Crowther ve arkadaşları (40) tarafından yapılan çalışmayla değerlendirilmiştir. 24 ile 34. gebelik haftaları arasındaki 1000 gestastonel diyabetli gebeyi kan şekeri izleme ve insülin tedavisi ile birlikte diyet önerisi (girişim grubu) ya da rutin doğum öncesi bakım vermek üzere gruplara ayırmıştır. Bir gecelik açlıktan sonra kan glukozu <100mg/dl

ve 75 gramlık bir glukoz solüsyonunu içtikten 2 saat sonra ise kan şekerleri 140 ile 198 mg/dl arasında ise, kadınlara gestasyonel diyabet tanısı konulmuştur. Girişim grubundaki kadınlarda perinatal ölüm, omuz distosisi, fetal kemik kırığı ve fetal sinir felcini içeren toplam olumsuz sonuç riski anlamlı derecede azalmıştır. Doğum ağırlığının >4000gr olmasıyla tanımlanan makrozomi girişim grubundaki doğumlarda %10 iken, rutin doğum öncesi bakım grubunda ise %21'di. Sezaryen doğum oranları her iki çalışma grubunda benzer olarak saptanmıştır.

Maternal Fetal Tıp Ünitesi Ağı tarafından yapılan 958 kadını içeren randomize çalışmada farklı sonuçlar görülmüştür (41). Hafif gestasyonel diyabetli kadınlarda perinatal morbidite oranlarını azaltmak için diyet önerisi ve glukoz izlemi standart obstetrik bakımla karşılaştırılmıştır. Açlık glukoz düzeyleri <95 mg/dl olan kadınlar hafif gestasyonel diyabet olarak tanımlanmıştır. Ölü doğum, neonatal hipoglisemi, hiperinsülinemi, hiperbilirubinemi ve doğum travmasından oluşan toplam morbidite oranlarında fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca diğer analizlerde kontrol grubundaki kadınlarla karşılaştırıldığında tedavi edilenlerde makrozomide %50'lik azalma, daha az sezaryen doğum ve omuz distosisi oranlarında anlamlı bir azalma gösterilmiştir.

Büyük ölçüde bu çalışmaları temel belirleyerek, Birleşik Devletler Önleyici Servisler Görev Grubu 2013 günümüzde düşük riskli kadınlarda 24.gebelik haftasından sonra evrensel taramayı önermektedir(42). Ancak Görev grubu kanıtların 24 haftadan önce tarama yapmanın yarar ve zarar dengesini değerlendirmede yetersiz olduğunu saptamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (43) ve günümüzde Amerikan Diyabet Derneği 2017, 75gr 2 saatlik oral glukoz testini önermektedir. Ancak ACOG 2017 tarafından bir gecelik açlıktan sonra 100gr 3 saatlik OGTT testinin yapılması önerilmektedir. 100gr tanısal glukoz toleransı testinin yorumlanma kriterleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Oral glukoz Tolerans Testine göre Gestasyonel Diyabet Tanısı*

Oral glukoz Yüklemesi 1		
Zaman	**100 gr glukoz2**	**75 gr glukoz2**
Açlık	95 mg/dl	95 mg/dl
1. saat	180 mg/dl	180 mg/dl
2.saat	155 mg/dl	155 mg/dl
3.saat	140 mg/dl	-----

*1-Test en az 8 saat fakat 14 saatten daha uzun sürmeyen bir açlık ve en az 3 günlük kısıtlanmamış diyet (≥150 gr karbonhidrat/gün) ve fiziksel aktiviteden sonra yapılmalıdır. Gebe oturur pozisyonda olmalı ve test sırasında sigara içmemelidir
2-Pozitif tanı için aşağıda gösterilen venöz plazma glukoz konsantrasyonlarının iki veya daha fazlası karşılanmalıdır (16).

Tablo-7. Gestasyonel diyabet tanısı için iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi IADPSG ve ADA tek basamaklı yaklaşım kriterleri*

İki saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testi	
Açlık	≥92 mg/dL
veya	
1.saat	≥180 mg/dL
veya	

2.saat	≥153 mg/dL

*Gebeliğin 24-28. haftalarında glukoz konsantrasyon değerlerinden 1 veya daha fazlası yüksekse Gestasyonel Diyabet tanısı koyulur. ADA 2018'de tek veya iki basamaklı yaklaşımın kullanılabileceğini bildirmiştir (17).

Türkiye Endokrin Derneği Diyabet Klavuzu 2017'de ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi ve açlık plazma glukoz değerinin ölçülmesi önerilmektedir (44). Klavuza göre açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl çıkan gebelerde HbA1C bakılır ve eğer yüksek ise pregestasyonel diyabet olarak yorumlanır ve tedavi edilir. Yüksek risk faktörleri uluslararası risk faktörleriyle benzerdir. Bu risk faktörleri: Obezite, daha önce GDM öyküsü, anne yaşının 40'dan büyük olması, glukozüri,daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü,birinci derece akrabalarda diyabet,makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak, PKOS (Polikistik Over Sendromu), kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak olarak belirlenmiştir. Bu yüksek risk faktörlerinden birisi mevcut ise , gebeliğin başlangıcında açlık plazma glukoz düzeyi ölçülür, prediyabetik (100-125 mg/dl) sınırlarda bulunursa, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanır ve test negatif çıkarsa daha sonraki trimesterlerde tekrarlanır (Şekil-1)

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları
izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılır. GDM taraması için 50 g glukozlu ön tarama testi yaklaşımı önerilmektedir.

Tarama testinde 50 g glukoz oral alındıktan sonra 1.saat plazma glukoz düzeyi 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır.

Şekil-1. Türkiye Endokrin Derneği GDM tanı kriterleri

TABLO 1.2: **GDM tanı kriterleri**[*]

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	**50 g glukozlu test**	-	≥140	-	-
İkinci aşama	**100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)**	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	**75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)**	≥92	≥180	≥153	-

[*]Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür.
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

DEMO VERSION

50 g glukozlu tarama testinde 1.st PG ≥180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır. 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT'de 4 eşik noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece bir rakamı eşik noktasını geçen vakalar gestasyonel

glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir. Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya doktorunun tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT yapılabilir. Bu testte açlık, 1.saat ya da 2.saat eşik noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur.

GDM tanısı almış kadınlarda, postpartum 4-12. haftalarda 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu üç yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.

2.1.3.Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (The Hyperglicemia and Adverse Pregnancy Outcome= HAPO) Çalışması

Bu, 9 ülkedeki 15 merkezde 23.325 gebeyi içeren 7 yıllık uluslararası epidemiyolojik bir çalışmadır (45) Araştırmada gestasyonel diyabet olan gebelerdeki olumsuz bebek sonuçlarıyla üçüncü trimesterdeki çeşitli glukoz intoleransı düzeylerinin ilişkisini belirlemek için değerlendirilmiştir.24-32 haftalar arasındaki genel gebe populasyonundaki gebelere gece açlığından sonra 75gr OGTT uygulandı. Maternal glukoz düzeyi arttıkça, doğum ağırlığı artışı, kord c peptid düzeyi (güçlü), primer sezaryen ve neonatal hipoglisemi (zayıf) ile pozitif ilişki göstermektedir. Maternal glukoz düzeyleri preeklampsi, prematüre doğum, omuz distosisi, doğum hasarı, yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi sıklığı ile ilişkilidir. Sonuç olarak önceki yıllarda gebelik için normal kabul edilen maternal gliseminin bile 24-28. haftadan itibaren maternal ve perinatal riskleri arttırabildiğini bu çalışma gösterdi. Fakat çalışma kötü gebelik sonuçlarını arttırmayan eşik glukoz değerini söyleyemedi. Diğer riskfaktörlerinden bağımsız bir şekilde maternal glukoz seviyeleri ile primer sonuçlar arasında devamlı bir ilişki saptandı (46). Ecker ve Green 2008 karbonhidrat intoleransının derecesini daha fazla düşürerek (HAPO çalışmasında olduğu gibi) tedavi etmenin klinik sonuçlarda anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermenin zor olacağını savundu ve yeni çalışmalarla kanıtlanana kadar kriterleri değiştirmenin gerçekçi olmayacağını savunmuşlardır. Bu durum 2013 NIH konsensus geliştirme Konferansı tarafından da desteklenmiştir (35, 47).

2.1.4.Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group- IADPSG)

IADPSG, 2010 yılında gestasyonel diyabet tanı ve sınıflandırılması ile ilgili çalıştaya destek vermiştir (48). Bu panelin sonuçlarına göre açlık plazma glukozu 126mg/dl ve üzeri olması HbA1C nin en az %6.5 olması veya rasgele plazma glukozunun en az 200mg/dl olması gebelikte aşikar diyabet tanısı koydurur. Panelde ayrıca tanı için 75gr 2 saatlik OGTT kullanılarak tek basamaklı yaklaşım önerilmiştir. Bu önerilerin ugulanması gestasyonel diyabet sıklığını, hafif gestasyonel diyabetli kadınlarda tedavinin yararlı olacağını gösteren kanıt olmaksızın, 3 katına çıkmasına sebep olacağından ACOG 2 basamaklı tarama ve tanı yaklaşımına devam etmektedir.

2.1.5.Maternal ve Fetal Etkiler

Gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları pregestasyonel diyabetten farklıdır. Özellikle gestasyonel diyabet bazı olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar; preeklampsi, hidramniyoz, makrozomi ve gestasyonel yaş için büyük bebek,fetal organomegali,maternal and ve fetal doğum travması, operative doğum,perinatal morbidite,neonatal respiratuar problemler ve metabolik sorunlar olarak sıralanabilir (45, 49, 50, 51). Aşikar diyabetli kadınlardan farklı olarak fetal anomali oranlarında anlamlı bir artış görünmemektedir (52). İsveç tıbbi doğum kayıtlarındaki 1 milyondan fazla kadını içeren bir çalışmada, majör malformasyon oranları 1.8'e karşılık %2.3 artmıştır (53). Ölü doğum oranı bu çalışmada ya da HAPO (45) çalışmasındaki 130 perinatal ölümün analizinde artmamış olarak saptanmıştır. Tersine ve beklenmeyen bir şekilde, artmış glukoz düzeyleri olan kadınlarda aşikar diyabetli kadınlara benzer bir şekilde açıklanamayan ölü doğum oranları artmıştır (54). Açlık hiperglisemi düzeyinin >15mg/dl olmasının son 4 ila 8 hafta boyunca artmış bir fetal ölüm riskiyle ilişkili olabileceği görülmüştür. Progresif maternal hiperglisemi ile birlikte bu artan risk , IADPSG (48) gebeliğin erken döneminde daha önce diyabeti bulunan kadınları saptamanın önemini vurgulamaya yönlendirmiştir. Aşikar diyabetli kadınlara benzer şekilde, gestasyonel diyabetle ilişkili olumsuz maternal sonuçları hipertansiyon ve sezaryen doğum sıklığındaki artış oluşturur.

2.1.5.1.Fetal Makrozomi

Gestasyonel diyabete bağlanan başlıca etki aşırı fetal büyüklük veya diğer adıyla makrozomidir. Gestasyonel yaşına göre büyük bebek (Large for gestational Age, LGA) ve makrozomi, GDM ile ilişkili en sık görülen advers neonatal sonuçlardır. Prospektif bir kohort çalışması, hızlandırılmış fetal büyümenin gebeliğin 20 ila 28 haftasının başlarında başlayabileceğini gözlemlemiştir (55). Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetal hiperinsülinemiye neden olur. Bu da aşırı somatik büyümeyi uyarır. Bu aşamada amaç, makrozomiye bağlı zorlu doğum ve eş zamanlı omuz distosisiyle ilişkili doğum travmalarından kaçınmaktır. Çinli kadınlarda 80.000'den fazla vajinal doğumun geriye dönük analizinde Cheng ve arkadaşları(56), doğum ağırlığı <3500gr olanlarla karşılaştırıldığında doğum ağırlığı >4200gr olan yenidoğanlarda omuz distosisi riskinin 76 kat arttığını hesaplamışlardır. Gestasyonel diyabet kesin bir risk faktörü ise de, omuz distosisi ile komplike olmuş gebeliklerin yalnızca küçük bir kısmını oluşturur.

Diyabetik bir annenin makrozomik bebeğinin ayırt ediciği özelliği aşırı omuz ve gövde yağıdır. Böyle bebekler teorik olarak omuz distosisi ya da sezaryen doğuma yatkın hale gelir (57, 58). Landon ve arkadaşları (59) , 50gr glukoz tarama sonucu <120mg/dl olan kadınlardaki oran olan <%1 ile karşılaştırdıldığında hafif gestasyonel diyabetli kadınların yaklaşık %4'ünde omuz distosisi gözlemlemişlerdir. Ancak fetal yağ dokusu ölçümlerini değerlendiren prospektif bir çalışmada Buhling ve arkadaşları (60), gestasyonel diyabetli kadınların 630 fetüsü ile diyabetsiz kadınların 142 fetusunun ölçümleri arasında fark gösterememişlerdir. Yazarlar bu negatif durumu gestasyonel diyabetin başarılı bir şekilde tedavi edilmesine bağlamışlardır.

İnsülin ile insülin benzeri büyüme faktörleri I (IGF-1) ve II (IGF-2) nin fetal büyümenin düzenlenmesinde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Proinsülin benzeri bu polipeptidler, hemen hemen tüm fetal organlar tarafından üretilir ve hücre

farklılaşma ve bölünmesinin güçlü uyarıcılarıdır. Luo ve arkadaşları (61), insülin benzeri büyüme faktörü I'in doğum ağırlığıyla sıkı ilişkili olduğunu saptamışlardır. HAPO çalışmasında 75gr OGTT sonrası maternal glukoz düzeylerindeki artışla birlikte kordon serum C-peptid düzeylerinde de belirgin bir artış bulunduğunu bildirmişlerdir. Yüksek glukoz kategorilerindeki yenidoğanların yaklaşık üçte birinde C-peptid düzeylerinin 90 persantilin üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Makrozomi ile ilşkili diğer faktörler epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, leptin ve adinopektindir (62, 63, 64)

2.1.5.2.Preeklampsi

Gestasyonel diyabetes mellituslu kadınların preeklampsi geliştirme riski gestasyonel diyabeti olmayan kadınlardan daha yüksektir. İnsülin direnci GDM'nin nedenidir ve preeklampsinin gelişimi ile ilişkili görünmektedir (45, 65, 66, 67, 68). Orta trimester insülin direnci ve preeklampsinin gelişimi arasında anlamlı bir ilişki, GDM'nin yokluğunda bile birçok çalışmada bildirilmiştir (69, 70, 71).

2.1.5.3.Neonatal Morbidite

GDM ile komplike olan gebeliklerin yenidoğanları, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, solunum sıkıntısı ve kardiyomiyopati gibi çoklu, genellikle geçici hastalık riski altındadırlar (72, 73). Bu riskler büyük oranda maternal hiperglisemiyle ilişkilidir.

2.1.5.4.Neonatal Hipoglisemi

Neonatal hipogliseminin doğumdan dakikalar sonra dakikalar içinde hipoglisemiye neden olabilir. İnsidansı eşik tanımına bağlı olarak değişebilir. Cornblath ve arkadaşları (74) miad yenidoğanlarda 35 mg/dl'lik bir eşik değer hesaplamışlardır. Neonatal hipoglisemi ile ilgili NIH çalıştayında böyle girişimsel bir eşik değerler desteklenmiş fakat kesin kanıtlara dayanmadığına dikkat çekilmiştir (75). HAPO çalışmasında tanımlanan yenidoğanlar maternal OGTT değerlerinin artmasıyla birlikte sıklığı %1-2 arasında değişen artmış klinik neonatal hipoglisemi insidansına sahipti(46).Ancak açlık glukoz düzeyleri >100mg/dl olan kadınlarda %4.6 kadar yükselen oranlar gözlemlenmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada da kordon-kan insülin düzeylerinin de maternal glukoz kontrolü ile ilişkili olduğu görülmüştür (76).

2.1.5.5.Maternal Obezite

Gestasyonel diyabetli kadınlarda maternal beden kitle indeksi, fetal makrozomi için glukoz intoleransından bağımsız ve belirgin bir risk faktörüdür (77, 78). Stuebe ve arkadaşları (79) tedavi edilmemiş hafif gestasyonel diyabeti ya da normal glukoz toleransı test sonuçları bulunan kadınlarda bir araştırma yapmışlardır. glukoz düzeylerine bakılmaksızın yüksek BKİ düzeylerinin artan doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca maternal obezite gestasyonel diyabetin tanısında önemli bir karıştırıcı faktördür. Torloni ve arkadaşlarının yaptığı (80) metaanalizlerde BKİ'deki her 1 kg/m2 artışta, gestasyonel diyabet prevalansında yaklaşık %1 lik artış olduğu hesaplanmıştır. Suresh ve arkadaşları (81) 18 ila 22.haftalarında sonografi ile ölçülen maternal abdominal subkutanöz yağ kalınlığındaki artışın BKİ ile ilişkili ve gestasyonel diyabetin iyi bir öngörücüsü olduğunu saptamışlardır. Martin ve

arkadaşları (82) da benzer bulgular bildirmişlerdir. Gebelikte aşırı kilo alımı gestasyonel diyabetli kadınlarda sıklıkla saptanan bir durumdur ve fetal makrozomi için ek bir risk oluşturmaktadır (83)

2.1.6.Yönetim

Gestasyonel diyabetli kadınlar, açlık kan glukoz düzeylerine göre iki sınıfa ayrılır.Açlık kan şekeri 95 mg/dl veya postprandiyal 2. saatteki plazma glukozu 120 mg/dl'nin altında tutulamıyorsa genel farmakolojik yöntemler önerilmektedir (84). Daha düşük değerlerdeki açlık hiperglisemisi -diyetle düzenlenmeden önce kan şekerinin 105mg/dl veya altında olması- olan kadınlarda farmakolojik tedavi kullanılıp kullanılamayacağı konusunda görüş birliği yoktur. Diğer taraftan HAPO çalışmasında (45) diyabet tanısı için kullanılan eşik değerlerin altındaki glukoz değerlerinde fetal risklerin arttığı gösterilmiştir. Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansında açlık kan glukozu düzeylerinin 95mg/dl ≥ olması önerilmiştir (16)

Yapılan bir derlemede Hartling ve arkadaşları (85), tedavi edilen gestasyonel diyabetin preeklampsi, omuz distosisi ve makrozomi insidansında anlamlı bir azalmya neden olduğunu saptamışlardır. Fakat neonatal hipoglisemi veya çocuklarda gelecekteki metabolik sonuçlar üzerine bir etkisini gösterememişlerdir.

2.1.6.1.Diyabetik Diyet

Daha önce de tartışıldığı gibi, Crowther ve arkadaşları (40) ile Landon ve arkadaşları (41) tarafından yapılan yayınlarda gestasyonel diyabetli kadınlarda diyet danışmanlığı ve monitorizasyonun yararlı olduğunu belirtmişlerdir. ADA, boy ve kiloya göre bireyselleştirilmiş beslenme danışmanlığı alınmasını önermektedir (86). Beslenme özellikleri genellikle normoglisemiyi sürdürmek ve ketozisden kaçınmak için karbonhidrat kontrollü bir diyeti içerir. Bu diyetle günde ortalama 30 ila 35kcal/kg bir kalori alınır. Moreno-Castilla ve arkadaşları (87), gestasyonel diyabetli 152 kadını randomize olarak günde %40 veya 55 karbonhidrat diyet almak üzere iki gruba ayırmışlar ve insülin düzeyleri ile gebelik sonuçları arasında fark bulunamamışlardır. ACOG 2013, karbonhidrat alımının toplam kalorinin %40'ını oluşturması gerektiğini önermiştir (84). Geri kalan kalori içeriği %20 protein ve %40 yağ olarak paylaştırılmaktadır. Gestasyonel diyabetli kadınlarda en uygun diyet belirlenmemiş olsa da, ADA 2013 beden kitle endeksi 30kg/m2 nin üzerinde olan obez gebelerde,%30luk bir kalori kısıtlamasının, yaklaşık 25kcal/kg/gün, yararlı olabileceğini ileri sürmüştür (88). Bu olgular çocuk psikomotor gelişiminde azalmayla ilişkili olan ketonüri açısından haftalık izlenmelidirler (89, 90). Ancak Most ve Langer 2012, gestasyonel diyabetli obez kadınların çocuklarındaki artmış doğum ağırlığını azaltmak için insülin kullanılması gerektiğini saptamışlardır.(91)

2.1.6.2.Egzersiz

ACOG 2009 gestasyonel diyabetli kadınlarda egzersiz ile ilgili üç randomize çalışmayı gözden geçirmiştir.(92, 93, 94) Sonuçlarda egzersizin gebelik sonuçlarını iyileştirmeksizin kalp ve solunum sağlığını düzelttiği belirtilmiştir. Dempsey ve arkadaşları (95), gebelik sırasında fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet riskini azalttığını bulmuşlardır. Brankston ve arkadaşları (96), gestasyonel diyabetli aşırı kilolu kadınlarda, güç egzersizleriyle insülin tedavisi gereksiniminin azaldığını

bildirmişlerdir. Aksine, 855 kadını içeren randomize kontrollü bir çalışmada Stafne ve arkadaşları (97) gebeliğin ikinci yarısı boyunca 1 haftalık bir egzersiz programının gestasyonel diyabeti önlemediğini veya insülin direncini düzeltmediğini belirtmişlerdir. ACOG 2013, gestasyonel diyabetli kadınlardatedavi planın bir parçası olarak orta derecede bir egzersiz programı önermektedir (84).

2.1.6.3.Glukoz izlemi

Hawkins ve arkadaşları (98), diyet tedavisi alıp evde glukoz kontrolünü kendi yapan gestasyonel diyabetli 315 kadınla, diyet tedavisi alan fakat haftada 2 kez obstetri kontrolüne gidip açlık glukoz değerlerine baktıran gestasyonel diyabetli 615 kadının sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Glukoz kontrolünü evde kendi monitorize eden kadınlarda, makrozomik fetüs ve tanı sonrası kilo alımı oranı yalnızca klinik muayene sırasında değerlendirilen kadınlardan daha azdı. Bu sonuçlar, diyetle tedavi edilen gestasyonel diyabetli kadınlarda sık kullanılan bir yöntem olan kendi glukoz takiplerini tapma uygulamasını desteklemektedir. Gestasyonel Diyabet için postprandiyal izlemin, preprandiyaldan daha üstün olduğu gösterilmiştir. DeVeciana ve arkadaşları (99), açlık hiperglisemsi için insülin tedavisi başlanan gestasyonel diyabetli 66 kadını değerlendirmişlerdir. Kadınlar glukoz izlemi için randomize olarak kapiller kan glukozunu glikometri ile yemekten önce veya yemekten sonra 1.saatte ölçmüşlerdir. Postprandiyal izlemin kan glukozunu anlamlı şekilde düzelttiğini ve daha az neonatal hipoglisemi: %3' karşılık %21; makrozomi oranı: %12'ye karşılık %42; ve distosi nedeni ile daha az sezeryan doğum oranı %24'e karşılık %39; ile daha üstün olduğu gösterilmiştir. ACOG 2013 açlık ve her öğünden sonra 1 veya 2.saat kan glukozuna bakılarak günde 4 kez izlem önermektedir(84).

2.1.6.4.İnsülin Tedavisi

Tarihsel olarak insülin, gestasyonel diyabetli kadınlarda beslenme ve egzersiz aracılığı ile hedef glukoz düzeyleri sağlanamadığında standart tedavi olarak düşünülmüştür. İnsülin plasentadan geçemez ve tipik olarak sıkı glisemik kontrol sağlanabilir. AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality) için hazırlanan bir raporda Nicholson ve arkadaşları (100) insülin başlamak için gereken üst sınırı belirlemeyemişlerdir. Genellikle gestasyonel diyabetli kadınlarda açlık düzeyi devamlı 95mg/dl'nin üzerinde seyrediyorsa farmakolojik tedaviye yani insüline başlanır. ADA ve ACOG 2013 postprandiyal 1.saat düzeyleri sürekli 140mg/dl veya 2.saat 120mg/dl'nin üzerinde olan kadınlarda da insülin tedavisinin düşünülmesini önermektedir. Bu eşik değerlerin hepsi aşikar diyabetli kadınların yönetimindeki çalışmalaedan elde edilmiştir(84, 88).

İnsülin başlanacaksa, başlangıç dozu bölünmüş dozlarda 0.7-1 ünite/kg/gün olarak verilir ACOG 2013(84). Orta ve kısa etkili insülin kombinasyonu kullanılabilir ve doz ayarlamaları günün belirli zamanlarındaki glukoz düzeylerine göre yapılır. Bilindiği gibi insülin aspart ve insülin lispro gibi insülin analogları regüler insülinden çok daha hızlı bir etki başlangıcına sahiptir ve teorik olarak posprandiyal glukoz yönetimine yardımcı olabilirler. Gestasyonel diyabette bu analoglarla ilgili deneyimler kısıtlıdır ve Singh ve arkadaşları 2008 geleneksel insülin ile karşılaştırıldıklarında yararını göstermede başarısız olmuşlardır (101).

Gebelerde tedavi başlanırken en basit program ile başlanmasının daha uygun ve efektif olduğu görülmüştür (102). Tipik olarak, hastanın beden ağırlığına bakılmaksızın, postprandiyal kan şekeri yüksekliği olanlarda 30 ünite (20 ü orta etkili ve 10 ü hızlı etkili insülin) insülin sabah kahvaltıya başlamadan yapılır (103). Eğer 3. trimester başında GDM tanısı koyuldu ise, genellikle bu dozun yarısı ile başlanır. Bazı durumlarda doz arttırımı gerekebilir. Bir randomize çalışmada günlük 4 enjeksiyon-rejimi ile günlük 2 enjeksiyon-rejimi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada makrozomi oranları etkilenmese de 4 enjeksiyon rejiminin glisemik kontrolü sağlamada daha iyi olduğu vurgulanmıştır (104). Tedaviyi optimize etmek amacıyla günde 4 veya 6 kez glukoz ölçümü yapılması gerekir. Bu izlemlerde açlık,postprandiyal 1 veya 2. saat , öğle veya akşam yemeğinden önceki kan glukoz değerlerini içerir.

2.1.6.5.Oral Hipoglisemik Ajanlar

Birkaç çalışmada glibürid ve metformin ile gestasyonel diyabet tedavisinin güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (101, 105, 106). Langer ve arkadaşları (105, 107), gestasyonel diyabetli 404 kadına randomize olarak insülin veya gliburid tedavisi vermişlerdir. Her iki tedavi rejimiyle de benzer normoglisemik düzeyler elde edilmiş ve glibürid kullanımına bağlı yendioğan komplikasyonuna rastlanmamıştır. Daha sonra yapılan bir çalışmada Conway ve arkadaşları 2004 (108), açlık glukoz düzeyleri >110 mg/dl olan kadınların glibürid tedavisine yeterli yanıt vermediklerini bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar Chmait ve arkadaşları 2004 ile Kahn ve arkadaşları 2006 tarafından da bildirilmiştir (109, 110). Geçmişte glibüridin plasentayı geçmediği düşünülmekteydi. Ancak Hebert ve arkadaşları (111) 20 eşleştirilmiş maternal ve umblikal kan örneği almışlar ve umblikal konsantrasyonların maternal örneklerin konsantrasyonunun yarısı olduğunu bulmuşlardır.

Gebelik süresince polikistik over hastalığı nedeniyle verilen metformin tedavisi gestasyonel diyabetin insidansını azaltmaktadır (112). Metforminin fetusa geçmesi nedeniyle, gebe kadınlarda kullanımında belirsizlikler vardır (113). Daha sonra yapılan çalışmalar bu konudaki endişeleri azaltmıştır. Rowan ve arkadaşları (106) 751 kadına randomize olarak insülin veya metformin tedvisi uygulamışlardır. İlk sonuç, neonatal hipoglisemi, respiratuar distres sendromu, fototerapi, doğum travması, 5.dakika Apgar skoru 7 ≥ ve preterm doğumun bileşimiydi. Metformin ve insülin arasındaki sonuçtaki benzerlikler, araştırmacıların metforminin olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığı sonucuna varmasına yol açmıştır.

Gestasyonel Diyabet için oral hipoglisemik ajanlarla sistematik derlemeleri ve metaanalizlerinde Nicholson ve arkadaşları(100), insülin ile karşılaştırıldığında glibürid ya da metforminle olumsuz maternal veya neonatal sonuçların arttığını gösteren kanıt bulamamışlardır. Moore ve arkadaşları (114), diyet tedavisiyle normoglisemik düzeye çekilemeyen 149 kadında randomize olarak glibürid ya da metformin tedavisi denemişlerdir. Glibürid ile tedavi edilen kadınlarda %16 olan tedaviye insülin ilavesi gereksinimi ile karşılaştırıldığında, metformin grubundaki kadınların üçte birinden fazlasında tedaviye insülin ilavesi gerekmiştir.

Oral hipoglisemik ajanlar gestasyonel diyabet tedavisinde gittikçe daha fazla kullanılmaya başlanmıştır, ancak bu endikasyon için Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamışlardır. ACOGun yaklaşık 1400 akademisyen üzerinde yaptığı bir

ankette yanıt verenlerin %13 ünün gestasyonel diyabetli kadınlarda diyet başarısızlığında ilk basamak tedavi olarak glibürid kullandıkları bulunmuştur (37). ACOG 2013, Gestasyonel diyabetli kadınlarda ilk basamak glisemik kontrolde hem glibürid hem de metforminin uygun olduğunu belirtmiş, insülin gibi kullanımını önermiştir. Uzun dönemde bu konuda yapılan çalışmalar az olduğundan, komite oral hipoglisemik ajanlar kullanıldığında uygun bilgilendirme yapılmasını önermektedir(84).

2.1.7.Postpartum Değerlendirme

Postpartum izlemle ilgili önerilerin temeli, 20 yıl içinde gestasyonel diyabetli kadınlarda aşikar diyabet gelişme olasılığının %50 olmasıdır (115). Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansında gestasyonel diyabet tanısı koyulan kadınların, postpartum 6 ile 12.haftalarda ve daha sonra farklı aralarla 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak değerlendirilmesi önerilmiştir (16). Bu öneriler ADA 2013 sınıflandırmasıyla birlikte Tablo-8'de gösterilmiştir. Hunt ve arkadşları (116) postpartum glukoz tarama yapılma oranlarını gözden geçirmiş ve kadınların %23 ile 58'inin 75 gr glukoz testi yaptırdığını bulmuşlardır. ACOG 2017 aşikar diyabet tanısı için açlık glukoz değeri bakılmasını ya da 75gr 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir. ADA 2011, gestasyonel diyabet öyküsü fakat normal postpartum glukoz taraması olan kadınlara en az 3 yılda bir test yapılmasını önermektedir.

Tablo-8. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı-ADA postpartum izlem

Zaman	Test	Amaç
Doğumdan sonra (1-3.gün)	Açlık veya rastgele plazma glukozu	Persistans ve aşikar dyabeti belirlemek
Erken Postpartum(6-12.haftalar)	75 gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metabolizmasının postpartum sınıflaması
Postpartum 1.yılda	75 gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metbolizmasını değerlendirmek
Yıllık	Açlık plazma glukozu	Glukoz metbolizmasını değerlendirmek
3 yılda bir	75 gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metbolizmasını değerlendirmek
Gebelikten önce	75 gr, 2 saatlik OGTT	Glukoz metabolizmasını sınıflamak

GDM'li kadınların üçte bir ila üçte ikisi bir sonraki gebelikte GDM'ye sahip olması beklenmektedir. 65.000'in üzerinde gebelik içeren bir çalışmada, ikinci gebelikte GDM riski, önceki GDM'li ve olmayan kadınlarda sırasıyla % 41 ve % 4'tür. Rekkürens olan kadınların daha yaşlı, daha çok doğum yapmış, gebelikleri arasında daha yüksek kilo alımı yaşamış kadınlar olduğu görülmüştür.(117, 118, 119, 120, 121)

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite -metabolik sendrom- ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da risk taşımaktadırlar. Doğum yapmış 47.909 kadını içeren bir çalışmada

Kessous ve arkadaşları (122) kardiyovasküler morbiditiye bağlı hastane yatışlarını değerlendirmişlerdir. Gestasyonel diyabetli yaklaşık 50.000 kadında kardiyovasküler morbidite için hastaneye yatma olasılığının 2.6 kat fazla olduğunu bulmuşlardır. Shah ve arkadaşları(123) da gestasyonel diyabeti olan kadınlarda 10 yıl içerisinde ağır kardiyovasküler hastalık geliştiğini göstermişlerdir. Akıncı ve arkadaşları (124) OGTT açlık glukozunun ≥ 100mg/dl olmasının metabolik sendromunun bağımsız bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir.

MATERYAL-METOD

Çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.01.2009-01.01.2013 yılları arasında doğum yapmış ve ilk kez Gestasyonel Diyabetes Mellitus ICD 10 tanısı almış, daha önce diyabetes mellitus tanısı olmayan, 18 yaşından büyük hastalar belirlenmiştir. Bu kriterlere uyan 924 hastadan,147 tanesinin hastanemizde ve il içinde takipli olduğu saptanmıştır. Takipli olmayan veya sonuçlarına ulaşamadığımız ve daha önce diyabetes mellitus tanısı almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara ait bilgilere hastanenin klinik data sistemi (probel) ve medulla üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışmadaki hastaların doğum yaptıkları yılda; yaşı, doğum haftası, doğum şekli, doğum şekli sezaryen ise eski sezaryen nedeniyle veya diğer endikasyonlarla primer sezaryen oluşu, bebek doğum kilosu, biyokimya değerlerinden ALT, AST, üre, kreatin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1C, hedef glisemik değere ulaşıp ulaşmadığı, TSH, TİT glukoz, TİT keton, TİT protein değeri kayıt altına alınmıştır. Gebelikte glisemik hedef değerleri açlık, öğün öncesi ve gece kan glukoz 70-100 mg/dl, pik postprandiyal 1.saat <140 mg/dl, 2.saat <120mg/dl,HbA1C: %6 -6,5 olarak belirlenmiştir. Hastaların 5 yıl sonraki izlemlerinde ALT, AST, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1C, glisemik durumu, tedavi alıyorsa hedef glukoz değerine ulaşıp ulaşmadığı, TİT glukoz, TİT keton, TİT protein, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, TSH değerleri değerlendirilmiştir. Hedef glukoz değeri açlık 80-130 mg/dl, postprandiyal <160 mg/dl olarak HbA1C ≤%7 belirlenmiştir. Glisemik durum normoglisemik, prediyabet ve diyabetes mellitus olarak 3 başlık altında incelenmiştir. Prediyabet kriteri olarak izole bozulmuş açlık glukozu için açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve 2.saat postprandiyal glukoz <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole bozulmuş glukoz toleransı' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl 'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu hastaların hepsi prediyabet başlığı altında toplanmıştır. Diyabet tanı kriterleri olarak da açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl 2.st PG ≥200 mg/dl, rastgele PG≥200 mg/dl ve HbA1C ≥%6,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu hastaların kullandığı ilaçlar ve 5 yıllık izleminde aldığı tanılar incelenmiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülmüştür. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 147 Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerin doğum sırasındaki yaşları incelendiğinde minimum 18, maksimum 46; ortalama 31,3±5,8 olarak saptanmıştır. Bebek doğum kilosu ortalama 3257±823 gr olarak belirlenmiştir. Doğum haftası ortalama değeri ise 37,5±3,1 hafta olarak izlenmiştir. Doğum şekilleri kayıt edilen hastaların sezaryen ile doğum yapan 118 ve vajinal doğum yapan 29 hastaların yüzdeleri sırasıyla %80,3, %19,7'dir. Eski sezaryen endikasyonu ile doğum yapan hastalar %33 iken, primer sezaryen olan %46,9 hasta bulunmaktadır.

Tablo-9. GDM'li Hasta Doğum Bilgileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Doğum Yaşı		18,0 - 46,0	32,0	31,3 ± 5,8	
Bebek Doğum Kilosu		500 - 5100	3350	3257 ± 823	
Doğum Haftası		20,0 - 40,9	38,3	37,5 ± 3,1	
Doğum Şekli	Sezaryen			118	80,3%
	Vajinal Doğum			29	19,7%
Eski/Primer Cs	Eski Sezaryen			49	33,3%
	Primer Sezeryan			69	46,9%
	Vajinal Doğum			29	19,7%

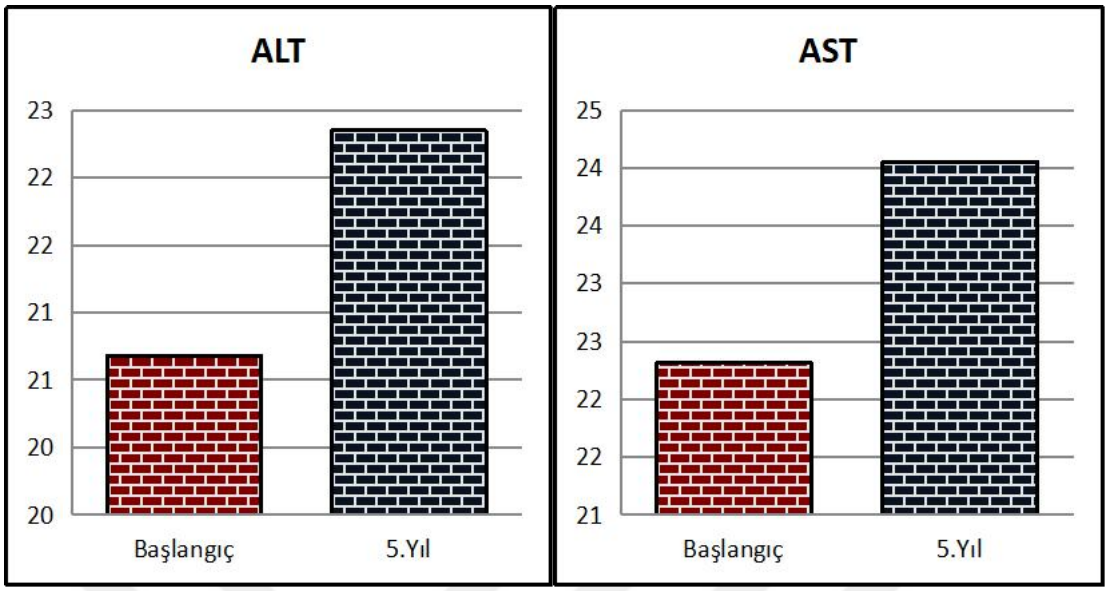
Gestasyonel diyabet ile komplike olmuş gebelikte alınan ALT ortalama 20,7±43,9 UI/L, ve AST 22,3± 32,2 UI/L; 5.yıl sırasıyla 22,3±24,8 UI/L, 24,1±25,8 UI/L'dir . 5.yıl. ALT değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 5.yıl AST değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo-10)

Tablo- 10. Gebelik ve postpartum 5. yıl ALT ve AST karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
ALT				
Başlangıç	5 - 508	13	20,7 ± 43,9	***0,000*** [w]
5.Yıl	6 - 242	16	22,3 ± 24,8	
AST				
Başlangıç	10 - 386	17	22,3 ± 32,2	***0,043*** [w]
5.Yıl	9 - 265	19	24,1 ± 25,8	

[w] Wilcoxon test

Grafik-1. Gebelik ve postpartum 5. yıl ALT ve AST karşılaştırılması



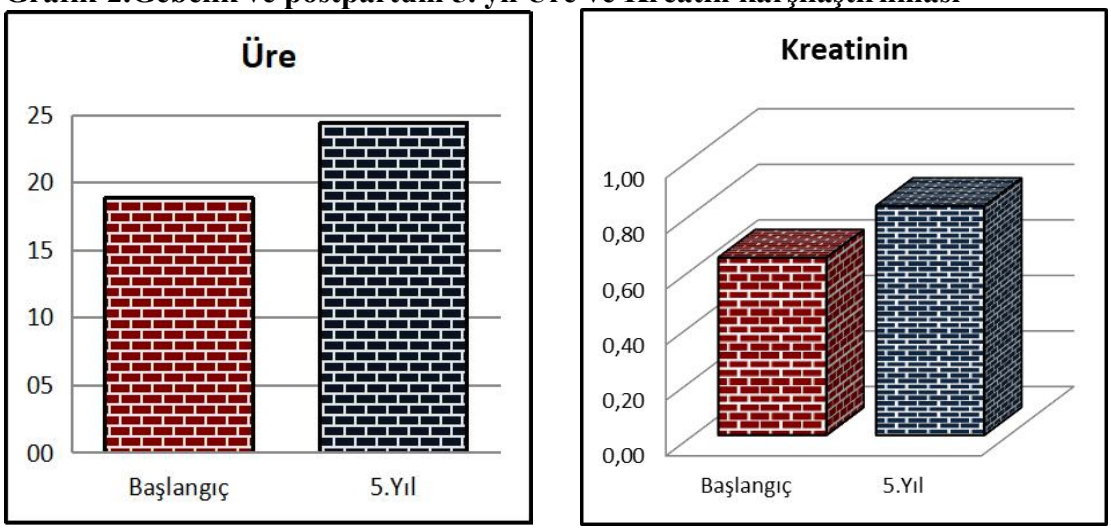
Gebelikte ortalama üre 18,95±6,5 ve 5. yıl izlemde 24,4±12,6mg/dl. İzlemdeki 5.yıl üre değeri başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Gebelik kreatin değeri 0,64±0,37 mg/dl ve 5. yıl takibinde 0,83±0,46, 5.yıl kreatinin değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

Tablo-11. Gebelik ve postpartum 5. yıl Üre ve Kreatin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Üre				
Başlangıç	6 - 44	18	18,9 ± 6,5	***0,000*** [w]
5.Yıl	10 - 103	22	24,4 ± 12,6	
Kreatinin				
Başlangıç	0,33 - 4,70	0,59	0,64 ± 0,37	***0,000*** [w]
5.Yıl	0,50 - 4,70	0,77	0,83 ± 0,46	

[w] Wilcoxon test

Grafik-2.Gebelik ve postpartum 5. yıl Üre ve Kreatin karşılaştırılması



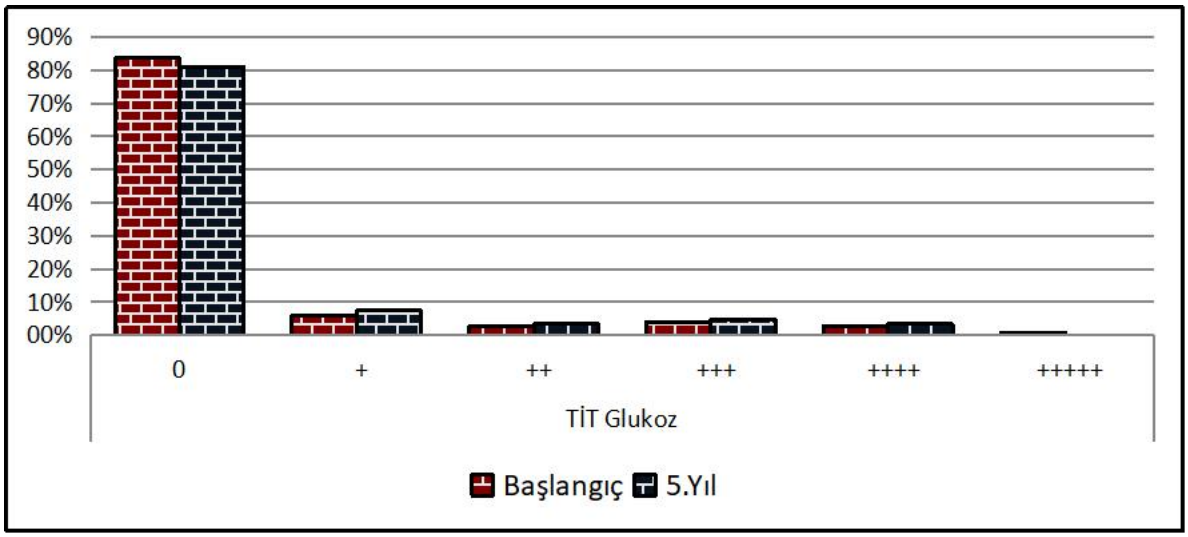
Gebelikte ve 5.yıl TİT glukoz dağılımı başlangıca göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir.

Tablo-12.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT Glukoz karşılaştırılması

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	p
TİT Glukoz					
Başlangıç		0 - 5	0	0,38 ± 1,00	0,665 [w]
5.Yıl		0 - 4	0	0,42 ± 1,01	
TİT Glukoz Başlangıç	0			123 83,7%	
	+			9 6,1%	
	++			4 2,7%	
	+++			6 4,1%	
	++++			4 2,7%	
	+++++			1 0,7%	
TİT Glukoz 5.Yıl	0			119 81,0%	
	+			11 7,5%	
	++			5 3,4%	
	+++			7 4,8%	
	++++			5 3,4%	

[w] Wilcoxon test

Grafik-3.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT Glukoz karşılaştırılması



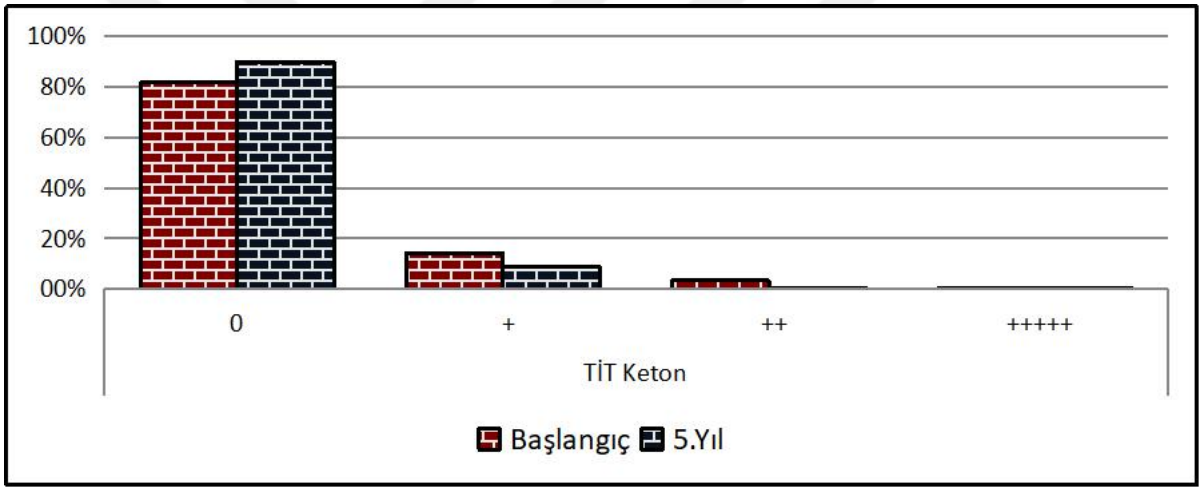
GDM'li gebelik ile karşılaştırıldığında 5.yıl TİT keton pozitifliği başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

Tablo-13.Şekil-3.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT keton karşılaştırılması

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%		p
TİT Keton						
Başlangıç		0 - 5	0	0,24	± 0,63	*0,032* [w]
5.Yıl		0 - 3	0	0,12	± 0,40	
TİT Keton Başlangıç	0			120	81,6%	
	+			21	14,3%	
	++			5	3,4%	
	+++++			1	0,7%	
TİT Keton 5.Yıl	0			132	89,8%	
	+			13	8,8%	
	++			1	0,7%	
	+++			1	0,7%	

[w] Wilcoxon test

Grafik-4.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT keton karşılaştırılması



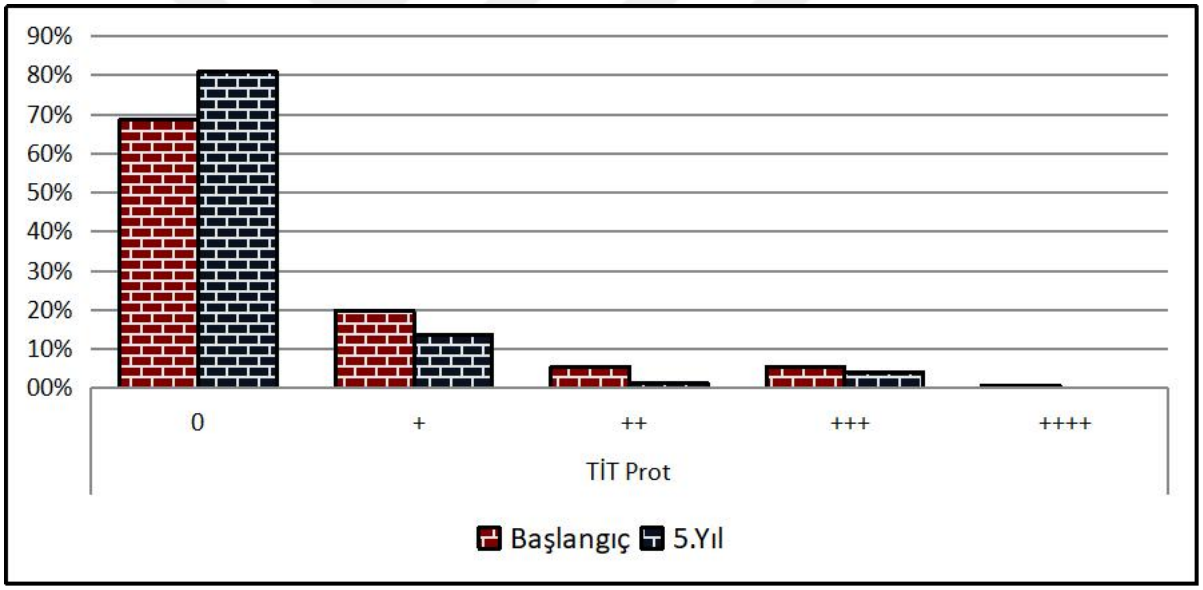
GDM'Li gebelik ve 5.yıl TİT prot pozitifliği başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

Tablo-14.Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT protein karşılaştırılması

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	p
TİT Prot					
Başlangıç		0 - 4	0	0,50 ± 0,88	***0,011*** [w]
5.Yıl		0 - 3	0	0,29 ± 0,69	
TİT Prot Başlangıç	0			101 68,7%	
	+			29 19,7%	
	++			8 5,4%	
	+++			8 5,4%	
	++++			1 0,7%	
TİT Prot 5.Yıl	0			119 81,0%	
	+			20 13,6%	
	++			2 1,4%	
	+++			6 4,1%	

[w] Wilcoxon test

Grafik-5. Gebelik ve postpartum 5. yıl TİT protein karşılaştırılması



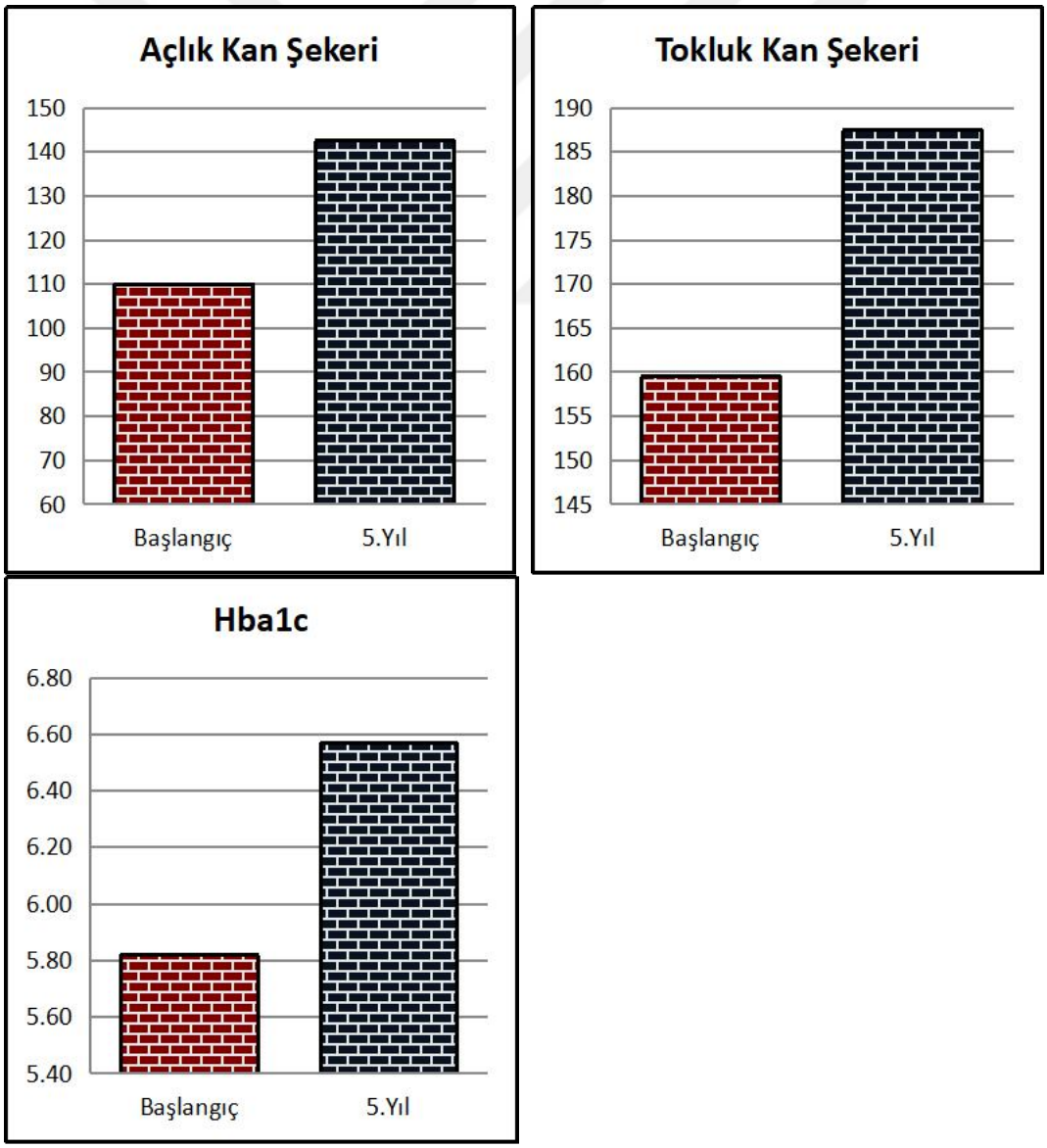
GDM'Li gebelik ve 5. yıl takip açlık kan şekeri sonuçları karşılaştırıldığında ortalama değerler sırasıyla açlık kan şekeri 110±55,2mg/dl, 142,6±78,5 mg/dl izlenmiştir. 5.yıl açlık kan şekeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Tokluk kan şekeri ortalama değerleri sırasıyla başlangıç değeri ve 5.yıl izlem değeri 159,5±68,9mg/dl, 187,5±104,8 mg/dl saptanmıştır. 5.yıl tokluk kan şekeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. HbA1C ortalama değeri gebelikte %5,8±1,6 ve 5.yıl izleminde %6,6±2,2 görülmüştür 5.yıl HbA1c değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

Tablo-14.Gebelik ve postpartum 5. yıl Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri, HbA1C karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Açlık Kan Şekeri				
Başlangıç	46 - 374	94	110,0 ± 55,2	***0,000*** [w]
5.Yıl	69 - 455	108	142,6 ± 78,5	
Tokluk Kan Şekeri				
Başlangıç	59 - 506	146	159,5 ± 68,9	***0,029*** [w]
5.Yıl	66 - 600	141	187,5 ± 104,8	
Hba1c				
Başlangıç	3,8 - 16,9	5,4	5,8 ± 1,6	***0,000*** [w]
5.Yıl	4,0 - 14,8	5,8	6,6 ± 2,2	

[w] Wilcoxon test

Grafik-6.Gebelik ve postpartum 5. yıl Açlık Kan Şekeri, Tokluk Kan Şekeri, HbA1C karşılaştırılması

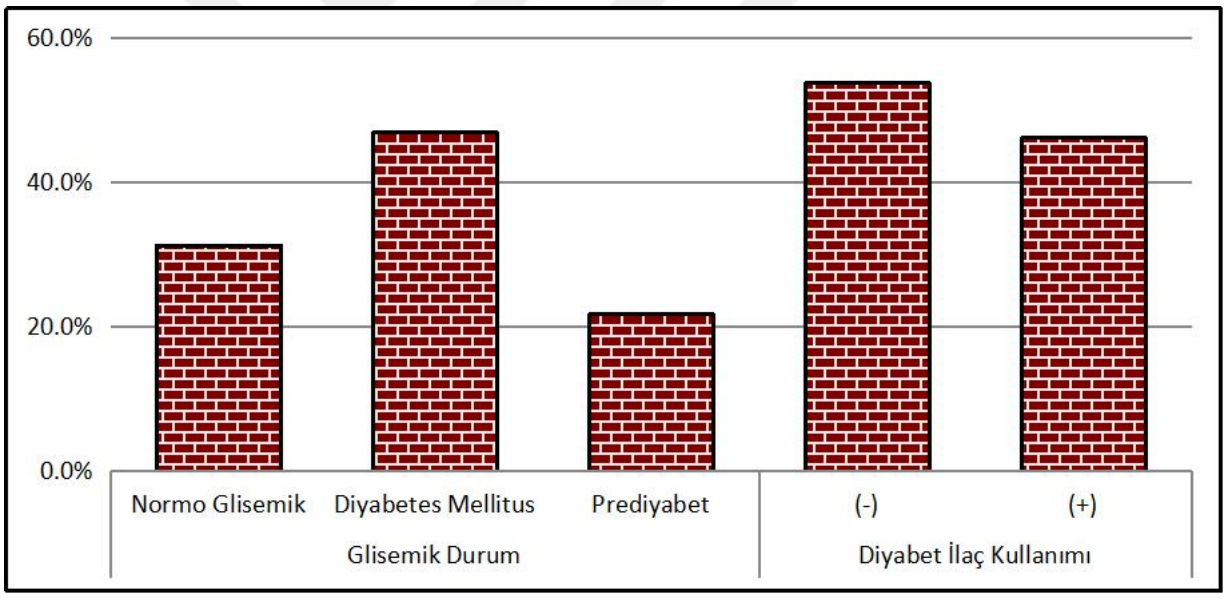


Gestasyonel Diyabetli hastaların gebeliklerinde hedef glukoz ve HbA1C değerlerine ulaşıp ulaşmadığı incelendiğinde gebe olgulardan %80,3'ünün (n=118) belirtilen hedef değerlere ulaşmadığı, sadece %19,7'sinin (n=29) hedef değerlere ulaşabildiği izlenmiştir. Bu hastaların takiplerinde hedef değerler incelendiğinde hastaların %46'sının (n=69) tip 2 diyabetes mellitus'a progrese olduğu bunlardan %38,1'inin regüle edilememiş DM, %7,5 hasta regüle DM ve %1,4 herhangi bir tanı almamış veya tedavi başlanmamış DM olduğu görülmüştür. Kalan hastalardan %21,8 hasta prediyabetik olarak saptanmıştır. %31,3 hasta ise normoglisemik seyretmiştir.

Tablo-15.Postpartum 5. yıl Glisemik Durum

		n	%
5. yıl Glisemik Durum	Normo Glisemik	46	31,3%
	Diyabetes Mellitus	69	46,9%
	Prediyabet	32	21,8%

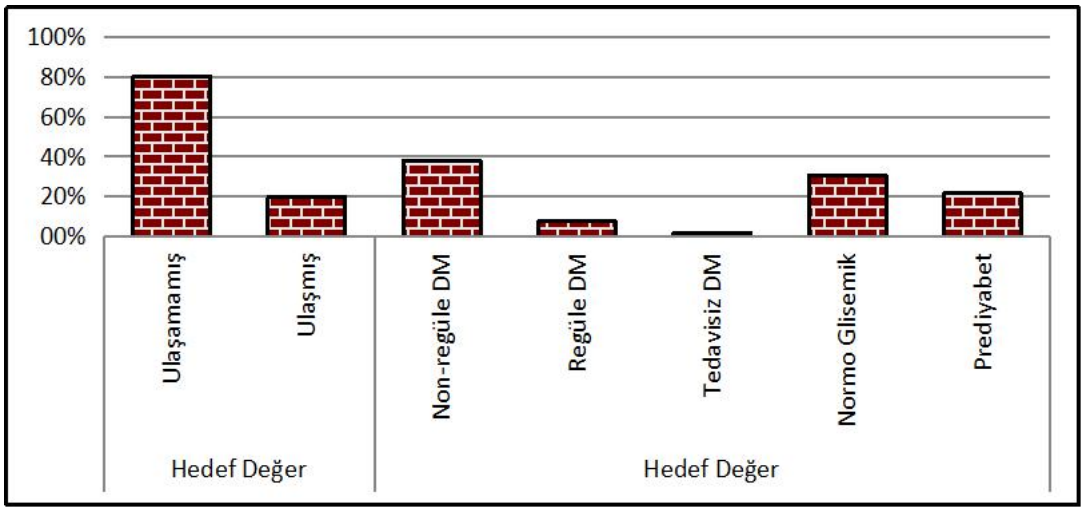
Grafik-7.Postpartum 5. yıl Glisemik Durum ve ilaç kullanımı



Tablo-16.Gebelik ve postpartum 5. yıl hedef değerlere ulaşma durumu

		n	%
Gebelik Hedef Değer	Ulaşamamış	118	80,3%
	Ulaşmış	29	19,7%
5.yıl Hedef Değer	Non-regüle DM	56	38,1%
	Regüle DM	11	7,5%
	Tedavisiz DM	2	1,4%
	Normoglisemik	46	31,3%
	Prediyabet	32	21,8%

Grafik-8.Gebelik ve postpartum 5. yıl hedef değerlere ulaşma durumu



Lipid profili 5.yıl takibinde incelendiğinde total kolesterol ortalama değeri 198,3±45,7mg/dl, HDL 47,8±11,3mg/dl, LDL 130,4±74,1 mg/dl ve Trigliserid 188±180,5 mg/dl olarak saptanmıştır.

Tablo-17.Postpartum 5. yıl Lipid Profili

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
Total Kolesterol	110,0 - 337,0	195,0	198,3 ± 45,7
HDL	20,0 - 77,0	47,0	47,8 ± 11,3
LDL	44,0 - 400,0	110,5	130,4 ± 74,1
Trigliserid	43,0 - 1416,0	150,0	188,0 ± 180,5

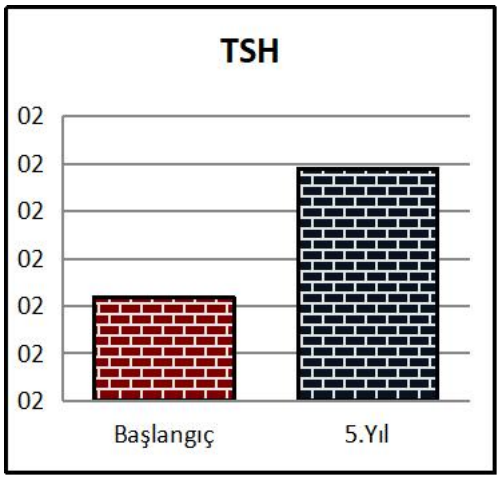
GDM ile komplike gebelik ve 5.yıl takipteki TSH değeri sırasıyla; 1,92±1,44 ve 2,19±1,81 olarak görülmüş; TSH değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

Tablo-18. Gebelik ve postpartum 5. yıl TSH karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
TSH				
Başlangıç	0,03 - 9,49	1,53	1,92 ± 1,44	***0,001*** [w]
5.Yıl	0,03 - 17,28	1,84	2,19 ± 1,81	

[w] Wilcoxon test

Grafik-9.Gebelik ve postpartum 5. yıl TSH karşılaştırılması

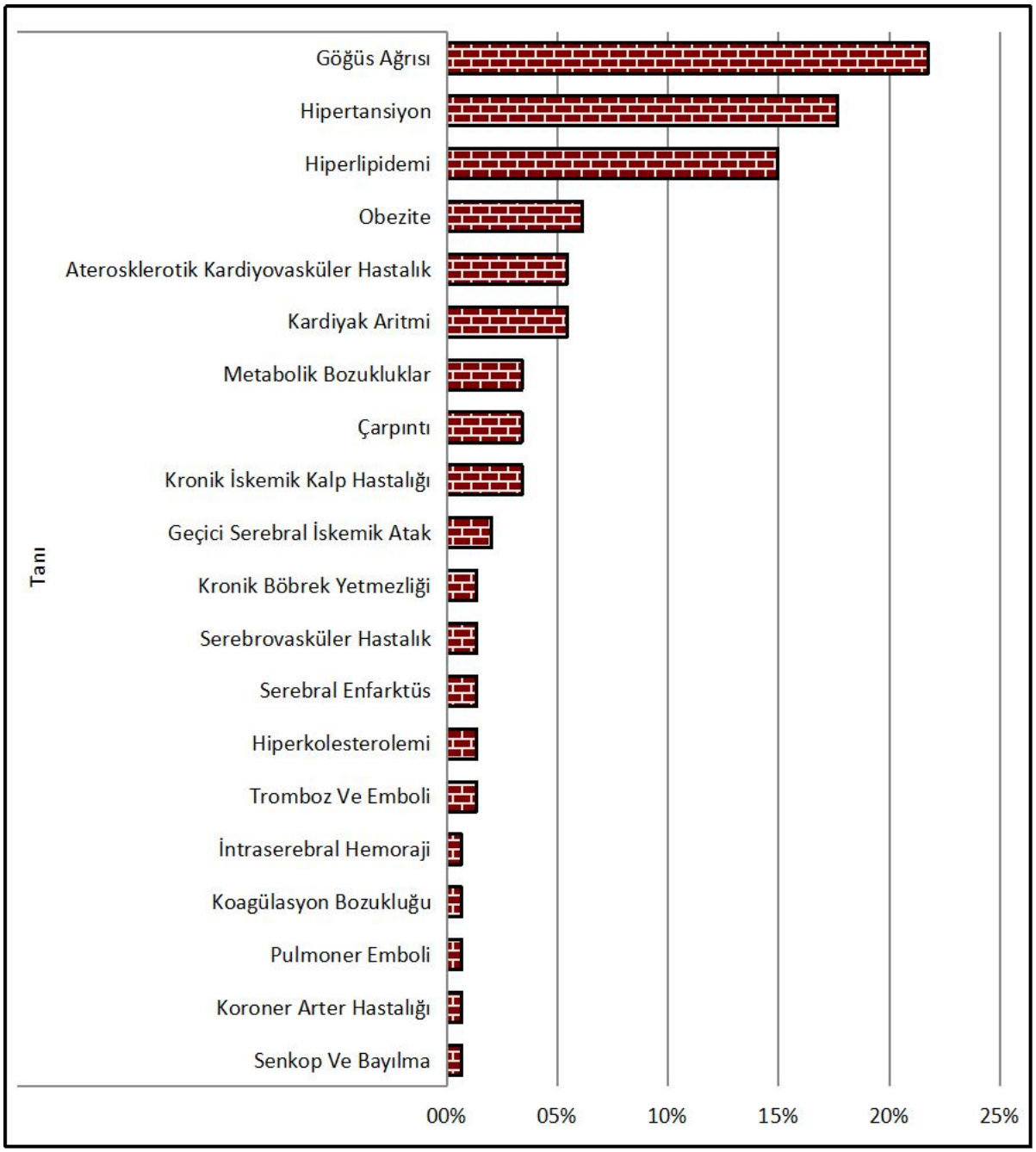


Gestasyonel diyabet tanılı hastaların 5 yıllık izlemlerinde aldıkları tanılar incelendiğinde diyabetes mellitus (n=69), diyabetes mellitus komplikasyonlarla birlikte (n=29) olarak belirlenmiştir. Bunun dışında hipoglisemi (n=2) ve hiperglisemi (n=23) olarak saptanmıştır. Göğüs ağrısı (%21,8), hipertansiyon(%17,7), hiperlipidemi (%15), obezite(%8,8), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (%5,4) hastaların en çok aldığı tanılardır. Hastalar bunlar dışında daha az sıklıkla olmak üzere sırasıyla: Kardiyak aritmi, metabolik bozukluklar, çarpıntı, kronik iskemik kalp hastalığı, geçici serebral iskemik atak, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, serebral enfarktüs, hiperkolesterolemi, tromboz ve emboli, intraserebral hemoraji, koagülasyon bozukluğu, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, senkop ve bayılma olarak tanılar almışlardır.(Tablo-19)

Tablo-19.Postpartum 5. yıl hastaların GDM ilişkili olabilecek tanıları

	n	%
Tanı		
Diyabetes Mellitus	69	46.9%
Diyabetes Mellitus,komplikasyonlarla birlikte	29	19.7%
Göğüs Ağrısı	32	21,8%
Hipertansiyon	26	17,7%
Hiperlipidemi	22	15,0%
Obezite	13	8,8%
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık	8	5,4%
Kardiyak Aritmi	8	5,4%
Metabolik Bozukluklar	5	3,4%
Çarpıntı	5	3,4%
Kronik İskemik Kalp Hastalığı	5	3,4%
Geçici Serebral İskemik Atak	3	2,0%
Kronik Böbrek Yetmezliği	2	1,4%
Serebrovasküler Hastalık	2	1,4%
Serebral Enfarktüs	2	1,4%
Hiperkolesterolemi	2	1,4%
Tromboz Ve Emboli	2	1,4%
İntraserebral Hemoraji	1	0,7%
Koagülasyon Bozukluğu	1	0,7%
Pulmoner Emboli	1	0,7%
Koroner Arter Hastalığı	1	0,7%
Senkop Ve Bayılma	1	0,7%

Grafik-10.Postpartum 5. yıl hastaların GDM ilişkili olabilecek tanıları



Hastalardan 69 kişinin tip 2 diyabet nedeniyle, 42 kişinin de diğer tanılarla ilaç kullandıkları gözlemlenmiştir. %21,8 hasta sadece oral antidiyabetik tedavisi alan, sadece insülin tedavisi alan %9,5, insülin ve oral antidiyabetik tedavisi kullanan hastalar ise %15,6 olarak görülmüştür. Bunun dışında antihipertansif (n=29), antianjinal (n=2) , lipid düşürücü (n=14), antitrombositer (n=9), antikoagülan (n=2) ilaç kullanan hastalar saptanmıştır.

Tablo-20.Postpartum 5. yıl hastaların ilaç kullanım durumu

		n	%
DM Harici Hastalık İçin İlaç Kullanımı	(-)	105	71,4%
	(+)	42	28,6%
İlaç Tedavisi			
Diyabet Tedavisi Alan		69	46,9%
Diyabet Dışı Devamlı İlaç Kullanan		42	28,6%
Sadece Oral Antidiyabetik İlaç		32	21,8%
Antihipertansif İlaç		29	19,7%
İnsülin +Oral Antidiyabetik İlaç		23	15,6%
Sadece İnsülin Tedavisi		14	9,5%
Lipid Düşürücü İlaç		14	9,5%
Antitrombositer İlaç		9	6,1%
Antianjinal İlaç		2	1,4%
Antikoagülan İlaç		2	1,4%

TARTIŞMA

Bebek doğum kilosu ve gestasyonel yaş konusunda yapılmış araştırmalar bizim sonuçlarımızla benzer nitelik göstermektedir. IADPSG'nin 281 GDM'li gebe ile yaptığı bir araştırmasında ortalama gestasyonel yaş 39.09, bebek doğum kilosu 3411gr olarak Carpenter/Coustan çalışmasında ise 38.63 hafta ve bebek doğum kilosu 3288gr olarak bulunmuştur.(34,125). Bu hastalar normoglisemik sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında gestasyonel yaş için anlamlı bir fark görülmemiş, fakat iki çalışmada da bebek doğum kilosu sağlıklı gebelerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(126). Diğer bir araştırmada GDM hastalarında ve kontrol grubunda sırasıyla; ortalama doğum yaşı 32.29, ortalama gebelik süresi 39.3 hafta, kontrol: 39.5; bebek doğum ağırlığı ortalama 3648gr , kontrol: 3578gr olarak izlenmiştir (127). Gestasyonel Diyabetli Hastalarda bebek doğum kilosunun fazla olması ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur (128,129,130,131).

Doğum şekilleri karşılaştırıldığında vajinal yolla doğum yüzdesi gestasyonel diyabetli hastalarda %64 saptanmış olup, normal glukoz taraması sonucu olan gebeler karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük görülmüştür(48). Yine sağlıklı gebelerle birlikte değerlendirildiğinde GDM ile komplike olmuş gebeliklerin primer sezeryan doğum oranları (%17.8 vs %13.7) anlamlı yüksek saptanmıştır. Toplam sezeryan oranlarında da IADPSG hastaları, kontrol grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek sezeryan oranlarına sahip oldukları belirtilmiştir(%29.4 vs %23.4)(34,48,125). Bizim çalışmamızdaki oranların diğer çalışmalardan farklı olarak primer sezeryan oranları (%46.9) daha yüksek ve vajinal doğum oranları ise düşük (%19.7) saptanmıştır. Bunun nedeni gestasyonel diyabet komplikasyonları ve olumsuz sonuçları, araştırmanın yapıldığı hastanenin bölgenin perinatoloji klinik merkezi olması ve Türkiye'deki genel sezaryen oranının yüksekliğine bağlanabilir.

725 Gestasyonel Diyabet tanılı gebelerle yapılan analizde ALT seviyeleri normoglisemik gebelerle karşılaştırılmıştır. ALT GDM'li olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat AST seviylerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(132). Araştırmamızdaki sonuç bu çalışmadaki gebelik sonuçlarına benzerdir. Gebelikte ALT ortalama 20.7±43.9 UI/L, ve AST 22.3± 32.2 UI/L; 5.yıl sırasıyla 22.3±24.8 UI/L, 24.1±25.8 UI/L'dir. Ayrıca araştırmamızda kayıtlı gebelikten 5 yıl sonraki izlemde ALT ve AST değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat yapılan diğer bir çalışmada ise ALT ve AST değerlerinin GDM ile herhangi bir ilişkisi saptanamamıştır(133). Bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlıdır gestasyonel diyabet öykülü hastalarda ALT, AST uzun dönem izlemlerini yapan çalışmaya rastlanamamıştır.

Araştırmamızda gebelikte kreatin değeri 0.64±0.37 mg/dl ve 5. yıl takibinde 0.83±0.46mg/dl olarak görülmüştür. Renal sonuçlar ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; GDM'li hastalarda renal tübüler hasarı inceleyen bir araştırmada serum kreatin ortalama değeri 0.81±0.20mg/dl olarak saptanmıştır fakat sağlıklı gebelerle anlamlı bir fark görülmemiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde GDM'nin doğum sonrası böbrek hasarına neden olan bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Mevcut sonuçlar GDM'nin postpartum tübüler bozukluklara neden olacağına dair kanıtlar elde edilmiştir(134,135). Khan ve arkadaşlarının incelemesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sağlıklı gebelerle karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda hemoglobin, trombosit, ALT, ALP, serum bilirubin ve üre için iki grup arasında anlamlı fark

bulunmamış, ortalama serum kreatinin değeri ise (0.82+/-0.32) GDM ile komplike hastalarda belirgin yüksek saptanmıştır(135). Bizim çalışmamıza zıt olarak GDM'li anne kanında tanı öncesi ve sonrası 1-2 hafta arayla ölçüm yapan bir araştırmada tanı sonrası üre değerlerinde ve kreatinin değerlerinde düşme saptanmış sadece üre değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür(136). Takip çalışmalarında ise ALT,AST,üre ve kreatinin değerlerine odaklanılmamış olup bizim çalışmamız bu konudaki az sayıdaki çalışma içinde yeni bir bakış açısı olacaktır.

Gestasyonel diyabetes mellitus ile komplike hastalarda idrar değerlerinde protein, keton ve glukoz incelemelerine dair bazı çalışmalar mevcuttur. Patel ve arkadaşlarının gestasyonel diyabet, diyabet, glukozüri, obezite ve kardiyometabolik sonuçların incelendiği prospektif kohort çalışmasında diyabet veya gestasyonel diyabeti olmayan kadınlarda 2 kez ölçülmüş ve ortalama ++ (250mg/100mL) saptanmıştır (137). Çünkü gebelikte glukozüri bazı seviyelerde, glomerüler filtrasyon oranı artışının sonucu olarak sık saptanabilmektedir(138). Bu çalışmada anne diyabeti, glukozüri ve gebelik sonuçları arasında kayda değer bir sonuç elde edilememiştir. Bizim çalışmamızdaki izlemde de benzer olarak takipler arasında glukozüri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Spanou ve arkadaşlarının GDM ile ketonemi ve ketonüri ilişkisini inceleyen çalışmada ketonürinin pozitif olduğu gebe yüzdesi %13, orta %22 ve negatif %65 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki ketonüri prevalansı normal gebelerden farklı değildir(139,140). Ketonürinin negatiflik yüzdesi bizim çalışmamızda %81.6 olarak daha yüksek saptanmıştır. 5.yıl izlemde de ketonürideki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. Yürüttüğümüz çalışmada idrarda protein incelemesinde indeks gebelik ve 5.yıl TİT protein pozitifliği başlangıç değere göre anlamlı düşüş göstermiştir. Mikroalbuminüri incelemesi yapılmamıştır. Bu durum diğer çalışmalarla tezat oluşturmaktadır. Kew ve arkadaşlarının glukoz intoleransı ve mikroalbuminüri ilişkisini inceleyen çalışmasında da GDM öyküsü yerine güncel glukoz intoleransının, postpartum erken dönemdeki mikroalbuminüri riskindeki artışla ilişkili olabileceğini belirtmiştir(141). GDM sonrası mikroalbuminüri açıklanamayan bir şekilde; herhangi bir predispozan faktör olmamasına rağmen daha sık saptanmıştır.Bundan dolayı uzun dönem GDM izlemlerinde mikroalbuminüri erken böbrek hastalığının işareti olabilir(142).

Analizlerimizde GDM'Li gebelik ve 5. yıl takip açlık glukoz sonuçları karşılaştırıldığında ortalama değerler sırasıyla açlık glukozu 110±55.2mg/dl, 142.6±78.5 mg/dl izlenmiştir. Tokluk kan glukozu ortalama değerleri sırasıyla başlangıç değeri ve 5.yıl izlem değeri 159.5±68.9mg/dl, 187.5±104.8 mg/dl saptanmıştır. HbA1C ortalama değeri gebelikte %5.8±1.6 ve 5.yıl izleminde %6.6±2.2 görülmüştür. Yaptığımız araştırmada indeks gebelik sonrası 5.yıl açlık glukozu, tokluk glukoz ve HbA1C değeri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Bu sonuç diğer araştırmalarla da desteklenmekte olup bazı farklılıklar mevcuttur. Finlandiya'da gerçekleştirilen bir izlem çalışmasında da GDM hastalarının ortalama 6 yıl sonraki izlemlerinde, GDM tanısı almamış normoglisemik hastalara göre BMI, HbA1C, OGTT sırasındaki glukoz ve insülin değerleri daha yüksek olarak belirtilmiştir. Huopio ve arkadaşlarının yaptığı bu araştırmada HbA1C GDM hastalarında ortalama değeri %5.5 ve kontrol grubunda ise %5.3, açlık kan glukozu sırasıyla 100,9mg/dl, 95.5mg/dl olarak görülmüştür(127). Açlık kan şekerini araştıran başka çalışmalarda değişen bulgular saptanmıştır. Steinhart ve arkadaşları 106mg/dl açlık kan şekeri olan gebelerde, daha düşük değerlere sahip olanlara göre 11 kat tip 2 DM risk artışı saptamışlardır. Diğer iki çalışmada ise (143) tip 2 diyabet geliştiren kadınların açlık kan glukozu 144mg /dl 'e yakın olanlar olduğunu

bildirmişlerdir (144,145). Eades ve arkadaşları ise 126mg /dl üzerinde açlık kan şekeri olan gebelerde 4 kat, HbA1C %6 üzerinde olan kadınlarda 5 kat fazla risk saptanmıştır.

ATLANTIC DIP işbirliğinin bir çalışmasında GDM'li hastaların ortalama değerleri olarak; yaş: 36.6, BMI 29.7kg/m2, HbA1C: %5,4, açlık glukozu 91,9 olarak izlenmiştir. Bu çalışmanın analizler açlık glukozu ve HbA1C kombinasyonu %84 spesifite ile anormal glukoz toleransı tanımlamıştır(146). Megia ve arkadaşları ayrıca Picon ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer sonuçlara varılmıştır(147,148). Sadece bir kan incelemesi ile riskli kişilerin ortaya koyulup 75gr OGTT testine yönlendirilmesi ile sağlık harcamalarında 25.000 euroluk bir düşüş sağlanabileceği düşünülmektedir(149). Tezat olarak bu konuda Kim ve arkadaşları tarafından yapılmış diğer bir çalışmada ise HbA1C'nin tek başına kullanımında (eşik değer %5.7 ve üstü olarak planlandığında) anormal glukoz toleransını tespit etme oranları, OGTT ile değerlendirildiğinde sensitivitesi %65 ve spesifitesi %68 olarak bulunmuştur (150)

Yeni Zellanda'da yapılan bir çalışmada geleneksel postpartum 6.haftada 75gr OGTT ile yapılan izlemlere yeni annelerin katılım oranlarının düşük olması ve bu yüksek risk grubunun izleminin önemli olması nedeniyle farklı yöntemlerin arayışına girmişlerdir. Çalışmanın yapıldığı kuzey bölgesinde GDM öykülü kadınların ortalama 3.9 yıl sonra prediyabet veya diyabet geliştirdikleri saptanmış olup bu kadınların daha önceden tanı almış olabileceğini görmüşlerdir(151). 2011'de New Zellanda'da diyabetin tanısı için yeni HbA1C kriteri (%6.7) ve prediyabet kriteri (%5.9-6.6) kullanılmaya başlanmış ve sonradan 2012'de postpartum test olarak OGTT kullanımı yerini HbA1c'ye bırakmıştır(152). Picon ve arkadaşları (148) GDM li hastaların postpartum 1.yıllarında HbA1c ve OGTT yi karşılaştırmış ve HbA1c'nin anormal karbonhirat metabolizması için sensitivitesini daha az bulmuşlardır. Ancak Kim ve arkadaşları ise doğum sonrası 6. hafta ve 36.aylarda testler arasında uyum gözlemişlerdir(150).

GDM gebeliği sonrası Tip 2 DM gelişiminde genetik predispozisyonun da etkili olabileceği düşünülmektedir. Büyük çaplı genomik çalışmalarda 60 tan fazla genetik alan tip 2 DM riski ile ilişkilendirilmiştir(153). GDM'li hastalarda geç ve erken dönüşüme neden olan genomik alanların farklı olduğu görülmüş olup: Erken dönüşüm ile ilişkilendirilmiş olanlar CDKN2A/2B ve HHEX varyantları ve geç dönüşüm ile ilişkilendirilmiş olan CDKAL1 varyantıdır.

Olubukola ve arkadaşlarının ortalama postpartum 7 yıllık bir aralık sonrası gerçekleştirdikleri izlemlerde GDM öykülü hastalarda trigliserid 100mg/dl, LDL 107mg/dl, HDL 151mg/dl , açlık glukozu 90mg/dl, tip 2 diyabet insidansı %9, IGT insidansı %41 olarak saptamıştır (154). Bu çalışmada GDM öykülü kişilerde postpartum 4-10 yıllık izlemlerde daha yüksek obezite, dislipidemi ve anormal glukoz metabolizması insidansı saptanmış olup bu durum arteryel sertlik ve CRP yükselmesi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabet ve anormal glukoz tolerans insidansı kontrol grubuna göre 4 kat artmış olarak saptanmıştır. Bu durum daha önceki 7 kata kadar fazla insidans saptanan çalışmalarla da uyumludur(155).

Daha önceki çalışmalara benzer olarak GDM'li hastaların izleminde LDL'nin kontrol grubuna göre rölatif olarak yüksek olduğu saptanmıştır (156,157). Farklı olarak Shah ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyovasküler hastalık için diğer risk faktörleri bulunmasına rağmen olgu ve kontrol grupları arasında kardiyak ve damar

fonksiyonu açısından fark bulunmamıştır (123). Tahran'da yapılan bir kohort çalışmada , hastalar 3 yıllık süreler ile izlenmiştir(158). 9. yıl izlemde GDM hastalarında total kolesterol ortalama 186.9±20.4 mg /dl, kontrol hastalarında ise 188.7±38mg/dl saptanmıştır. LDL kolesterol sırasıyla hasta ve kontrol gruplarında 117.6±12.3, 112.5±29.9 olarak saptanmıştır. HDL kolesterol sırasıyla hasta ve kontrol 41.6±9.7 ve 43.5±9.8; trigliserid sırasıyla 142(min-max;97–186), 139 (min-max96.5–180) olarak belirlenmiş anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Salazar ve arkadaşlarının çalışmasında da GDM'li kadınların belirgin olarak TG/HDL-C (risk artışında eşik değer >1.09) oranlarının daha yüksek olduğu ve bu değerin kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik komplikasyon gelişme riskini yansıtan bir biyomarker olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir(159,160, 161) Ayrıca LDL/HDL oranının (eşik değer >3) da iyi bir kardiyovasküler risk göstergesi olduğu unutulmamalıdır (162).

Çalışmamızdaki sonuçlara ters olarak yapılan diğer bir çalışmada GDM öykülü kadınların 1 yıllık izlemlernde LDL , total kolesterolde, açlık glukozu, OGTT 2.saat glukozda, kilo , BMI, bel çevresi ve diyastolik kan basıncında düşüş saptandığı; HDL'de ise yükselme görüldüğü belirtilmiştir(163).

Maleki ve Tavosi'nin yaptığı gestasyonel diyabet ve tiroid disfonksiyonu ilişkisini inceleyen bir epidemiyolojik araştırmada GDM'li hastalarda TSH ortalama 3.5 mU/l, sağlıklı gebelerde ise 2.1 mU/l olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid disfonksiyon prevalansı anlamlı olarak yüksektir(164). Başka bir çalışmada ise TSH'ı ortalama 1.55mU/L olarak bulunmuştur(154). Bizim çalışmamız da bu araştırmadaki sonuçlara yakın olarak TSH ortalama 1.92±1.44 mU/L saptanmış olup 5.yıl izleminde anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Gestasyonel Diyabetli gebe kadınlarda yürütülen bir kaç prevalans çalışmasında; anlamlı bir fark görülmüş olup postpartum tiroiditis GDM'li kadınlarda %19.6 ve sağlıklı kadınarda %10.2 saptanmıştır. Azriel ve arkadaşları 1700 GDM'li gebede gerçekleştirdikleri gebelikte tiroid peroksidaz (TPO) ve postpartum tiroiditis ilişkisini araştırdıkları kohort çalışmada TPO varlığı sıklığı %39.9 olarak görülmüştür. Gebeliklerinde TPO pozitif kadınların, bu pozitif titreyi postpartum devam ettirme risklerinin daha fazla olduğunu kanıtlamışlardır. Bu çalışma gestasyonel diyabet öykülü kadınların gebelikte ve postpartum periyodik kontrollerinde tiroid fonksiyonları açısından taranmasının gerekli olduğunu belirtmişlerdir(165).

Agarwal ve arkadaşları (166) tiroid anormallikleri için rutin değerlendirmelerin, efektif olarak tarama protokollerine eklenmesinin obstetrik bakımın iyileştireceği sonucuna varmışlardır. GDM öykülü tüm hastaların veya önceki tiroid disfonksiyon hikayesi olan hastaların gebelikte ve gebelikten bir yıl sonra taranması önerilmektedir(164). Diğer tiroid fonksiyonunu gösteren ek testler çalışmamızda değerlendirilmemesine rağmen postpartum gelişen tiroid fonksiyon bozuklukları ile sonuçlarımız korrelasyon göstermektedir.

GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 diyabet riski daha yüksek olarak bildirilmiştir (33,167,168,169). Gestasyonel diyabetli kadınların kaydedilen gebelikten 5-10 yıl içinde yaklaşık olarak yarısı diyabet geliştirecektir. İlk 5 yıl içinde tip 2 diyabet

kümülatif insidansı belirgin olarak artmış 10 yıldan sonra plato çizdiği görülmüştür . Tip 2 DM'ye dönüşüm oranı 6 haftada %2.6'dan 26 yılda %70'e kadar değişim gösterebilir(168).

Eades ve arkadaşlarının İskoçya'da 164 GDM'li hastada gerçekleştirdikleri GDM ve tip 2 diyabet progresyonu ilişkisini inceleyen bir araştırmada bu hastaların %25'inin izlemlerinde tip 2 diyabet geliştirdikleri görülmüştür(170). GDM ile Tip 2 DM gelişmesi arasında 4 ay ila 16 yıl kadar farklılıklar gözlenmiş olup ortalama zaman olarak 93 ay (yaklaşık 8 yıl) olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada gebelik sırasında insülin kullanımı, daha yüksek HbA1C değerleri ve açlık kan şekeri Tip 2 diyabete progrese olma riski ile ilişkilendirilmiştir. İleri yaş, ailede tip 2 diyabet ötküsü veya önceki gebelikte GDM öyküsü olması ile istatiksel olarak ilişki bulunamamıştır.

834 Asyalı GDM'li kadın tip2 DM'e erken -ilk 2 ay- ve geç -en az 1yıl sonra- dönüşüm gösterenler olarak ikiye ayrılmışlardır(153). Bu bildiride %12.5 erken ve %23.8 geç dönüşüm göstermişlerdir. Tanıyla indeks gebelik arasında ortalama 8 yıl olduğu yıllık insidansın %6.8 olduğu saptanmıştır. Erken dönüşüm ile bazı risk faktörleri ilişkilendrilmiş olup bunlar; gebelik öncesi yüksek BMI, OGTT'de yüksek glukoz sonuçları, düşük açlık insülin konsantrasyonları ve azalmış beta hücre fonksiyonudur. Yüksek BMI ve yüksek glukoz ayrıca geç dönüşümle de ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar beta hücre disfonksiyonunun indeks gebelikten sonra da devam ettiğini kanıtlamıştır ve anne kilosu uzun dönem metabolik disfonksiyona katıkıda bulunmaktadır. Buchanan ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmiştir. GDM sonrası tip 2 DM gelişiminde 2 metabolik faktör tanımlanmıştır. İlki gebelikte ve sonrasında bulunan metabolik disregülasyon seviyesi, ikincisi de devam eden beta hücre fonksiyon düşüşü oranıdır(171). Beta hücre bozulması ve insülin duyarlılığını etkileyen en büyük faktörler peşpeşe kilo alımı ve obezitedir. Benzer olarak bir İspanyol kohort çalışmasında GDM hastalarında gebelikte kilo alımı beta hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkili bulunmuştur(172). Ardışık gebeliklerde normal beden kitle endeksine dönemeden kilo alımı, kadının obezite riskini arttırmaktadır. Obezite; GDM ile komplike gebelik sonrası tip 2 DM riskinin artmasıyla ilişkilidir (168,173). GDM ve Tip 2 DM; metabolik disregülasyon , azalmış insülin duyarlılığı ve ek olarak uygunsuz insülin cevabı gibi benzer mekanizmaları paylaşmaktadır(174).

Bir araştırmada kontrol hastalarına göre post-GDM hastaları daha çok insülin direnci olan hastalar olarak saptanmıştır. GDM hastalarında prediyabet (izole IFG, izole IGT, IFG+IGT) %48, kontrol hastalarında ise %26 olarak görülmüştür(127). Bunların dağılımı incelendiğinde izole bozulmuş açlık glukozu sırasıyla GDM ve kontrol hastalarında %37 vs %22, izole bozulmuş gukoz toleransı %4 vs %2 ve kombine IFG+IGT ise %6 vs %3 olarak belirlenmiştir. Diyabet geliştirme riski kontrol grubunda minimal olarak saptanırken GDM grubunda 10 yıllık kontrolde belirgin yükselmiş olarak saptandı. GDM öykülü gebelerin alt grup analizlerinde anormal glukoz toleransına ilerleyen (prediyabet veya diyabet) kadınların anlamlı olarak daha yaşlı ve daha uzun takip zamanına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da bize ADA (88) ve İngiliz Ulusal Klinik Üstünlük Enstitüsü(175)'nün postpartum 1-3 yılda bir izlenmesi yönergeleri doğrultusunda hem kısa hem uzun dönemde yapılan izlemlerin önemini vurgulamaktadır(176,177).

ATLANTIC DIP işbirliğinin 266 GDM tanılı kadın üzerinde yaptığı, açlık glukozu ve HbA1C kombinasyonunun GDM'li hastaların anormal glukoz toleransının progresyonunu tahmin etmedeki etkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada %15.4 kadının (n=41) ilk postpartum vizitinde (12.hafta) anormal glukoz toleransına sahip olduğu görülmüştür(146). Bunların %6.8'i bozulmuş açlık glukozu, %2.6'sı glukoz toleransı,%4.5 kombine IFG+IGT, %1.5'i diyabetes mellitus olarak saptanmıştır. Tekrar test edilen hastalarda %81.6 normoglisemik izlenirken %18.4'ü ise anormal glukoz toleransı (IFG %11.3; IGT %3; kombine IFG+IGT %1.9; diabetes mellitus %2.3) olarak belirlenmiştir. Araştırmamızda farklı olarak olguların takipleri incelendiğinde hastaların %46'sının tip 2 diyabetes mellitus'a progrese olduğu bunlardan %38.1'inin regüle edilememiş DM, %7.5 hasta regüle DM ve %1.4 herhangi bir tanı almamış veya tedavi başlanmamış DM olduğu görülmüştür. Kalan hastalardan %21.8 hasta prediyabetik olarak saptanmıştır. %31.3 hasta ise normoglisemik seyretmiştir. Bizim çalışmamızla ATLANTIC DIP arasındaki farkın izlem yılları ve yıl arttıkça oluşan kümülatif risk artışı olmasıyla açıklanabilir.

Prediyabet hastalarının üçte birinde tip 2 diyabete progresyonu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir(178). IFG ve IGT benzer olarak esasen diabet geliştirme açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiş olup özellikle IFG+IGT kombinasyonlarında riskin en yüksek olarak saptandığı görülmüştür. Ayrıca diyabet riskinin artışı dışında hem IFG hem de IGT yükselmiş koroner arter hastalığı riskiyle ilişkilendirilmiştir (179,180)

Bir meta-analizde normoglisemik gebelerde doğum sonrası ilk 5 yılda tip 2 diyabet geliştirme için rölatif risk 4.69 iken GDM öykülü hastalarda risk 9.34 olarak hesaplanmıştır (155). Postpartum 3.yılda izlem yapılan bir araştırma programında GDM öyküsü bulunmayan kadınlara göre, GDM öyküsü olanlarda %71 daha fazla diabet geliştirme riski olduğu görülmüştür (167). Aroda ve arkadaşlarının çalışmasında da 10 yıllık bir izlemde diabet insidans oranı GDM tanısı almış hastalarda tanı almayanlara göre -%6.9/yıl'a karşılık %11.4/yıl olarak- daha yüksek saptanmıştır (181). Bu çalışmada GDM öyküsü olan ve olmayan gebeler karşılaştırılıp pospartum 3, 5 ve 10. yıl kümülatif diabet insidansı karşılaştırıldığında sırasıyla; GDM öyküsü olan gebelerde ;40.5%, 49.4% ve 66.8%, öykü olmayan gebelerde ise 25.1%, 32.2%, and 50.4% olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar araştıramımızı destekler niteliktedir. Özetle bu araştırmada yüksek BMI sahibi, yükselmiş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve GDM öyküsü olan kadınların kısa dönem olarak 3 yılda ve uzun dönem 10 yılda diabet geliştirme riski, GDM tanısı almamış kadınlara göre artmış olup esas olarak yaşam tarzı değişiklikleri veya metformin tedavisi ile bu riskin azaltılabileceği gösterilmiştir.

Yaklaşık 1 milyon kişi üzerinde 15 yıllık bir izlem çalışmasında Çin ve Güney Asyalı kadınların beyaz kadınlardan daha yüksek GDM prevalansına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu GDM hastalarından Güney Asyalı olanların postpartum 12.5 yılda kümülatif insidansı %50 ile daha yüksek risk altında oldukları saptanmıştır. Zıt olarak beyaz kadınlardan daha yüksek prevalansa sahip olmalarına rağmen , Çinli kadınlarda GDM'ye yol açan metabolik anormalliklerin ve insülin direncin gebeliğe özgü oldukları ve postpartum devam etmedikleri görülmüştür. Bu da bize etnik spesifik GDM tanı kriterleri ve uzun dönem metabolik anormalliklerin tahmin edilmesinde farklı yöntemler ve yoğun izlemler olması gerektiğini göstermektedir(182,183,184).

Araştırmamızda gestasyonel diyabetli hastaların gebeliklerinde hedef glukoz ve HbA1C değerlerine ulaşıp ulaşmadığı incelendiğinde gebe olgulardan %80.3'ünün belirtilen hedef değerlere ulaşmadığı, sadece %19.7'sinin hedef değerlere ulaşabildiği izlenmiştir. Bu durum GDM'li hastaların takipleri veya tedavilerinde eksiklikler olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında, gestasyonel diyabetli kadınlarda kan basıncı ve HDL, Trigliserid değerlerinde istenmeyen değişiklikler gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde artış saptanmıştır(157,172,185,186,187). Gestasyonel diyabetli kadınların daha yüksek vasküler direnç, düşük atım volümü, düşük kardiyak output ve intima media kalınlığı, sağlıklı gebelere göre artmıştır(188). Carr ve arkadaşları GDM geçmişine sahip kadınların, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında, doğum sonrası erken yaşlarda daha fazla kardiyovasküler olay yaşadığını kayıt altına almıştır (189). Diğer raporlarda GDM yükselmiş kardiyovasküler olaylar ve hastane yatışları ile ilişkilendirilmiş fakat bir raporda diyabete göre düzeltme yapılmamış(122), bir başkasında ise diyabete göre düzeltilmiş sonuçlarda da GDM ve kardiyovasküler risk ilişkilendirilmiştir(123). Diğer incelemeler de bu sonuçları destekler niteliktedir ve GDM hastalarının, sağlıklı gebelerde daha kötü bir kardiyometabolik risk profili olduğu kanıtlanmıştır(190,191).

Çalışmamızdalki gestasyonel diyabet tanılı hastaların 5 yıllık izlemlerinde aldıkları tanılar incelendiğinde diyabetes mellitus tanısı %46.9 olarak saptanmıştır. Hastaların %17.7'si hipertansiyon, %15'i hiperlipidemi,%8.8'i obezite, %5.4'ü ise aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tanısı almıştır. Hastalar bunlar dışında daha az sıklıkla olmak üzere sırasıyla: Kardiyak aritmi, metabolik bozukluklar, çarpıntı, kronik iskemik kalp hastalığı, geçici serebral iskemik atak, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, serebral enfarktüs, hiperkolesterolemi, tromboz ve emboli, intraserebral hemoraji, koagülasyon bozukluğu, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, senkop ve bayılma olarak tanılar almışlardır.

Kesitsel, kohort ve olgu kontrol çalışmalarında gestasyonel diyabet sonrası hastaların tanıları değerlendirilmiştir. GDM'li hastaların kendi bildirisine göre yapılmış iki çalışmadan; ilkinde postpartum koroner arter hastalığı ve inme geçirdiği belirlenmiş(189), kardiyovasküler hastalık %15 olarak belirlenmiştir; ikincisinde de anjina, kalp krizi, kalp yetmezliği ve aritmi yaşayan hastalar mevcuttur(192). Bizim çalışmamızdaki gibi ICD tanı kodu ile tanımlanmış olan çalışmalarda da iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalık(193), ikincisinde de ICD-9 ile kardiyovaküler hastalık tanılarının varlığı görülmüştür (194). Hastaneye giriş tanılarına göre değerlendirme yapan büyük hasta populasyonlarında gerçekleştirilen diğer araştırmalarda akut miyokard enfarktüsü, koroner arter bypass, koroner anjioplasti, inme ve karotid endarterektomi tanılarının varlığı incelenmiştir(123). Bu çalışmalardan Retnakaran ve arkadaşlarının ortalama 12.3 yıllık izlem çalışmasında GDM hastaların da -%1.66- diğer hastalara göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık saptanmıştır. Benzer olarak başka bir çalışmada da %1.85 olarak bulunmuştur(195). 8 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik incelemede GDM'li kadınların tip 2 DM riski %9.5 ile %37 arasında değiştiği görülmüştür. Kardiyovasküler hastalık riski ise %0.28 ile %15.5 arasında değişmektedir. Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında ise, sağlıklı gebelere göre yükselmiş tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski saptanmıştır(196). Ülkemizde de kadınlarda yapılan araştırmalarda diyabet prevalansı

10.5, Kalp ve Damar Hastalığı: 13.5; Hipertansiyon: 26.1, serebrovasküler hastalık: 2.2 olarak belirlenmiştir(197).

İlginç olarak yapılan yeni çalışmalarda gestasyonel diyabet ile kardiyovasküler morbidite ilişkisi çözülmeye çalışılmaktadır. Öngörücü bazı molekül araştırmaları devam etmektedir. Pentraxin 3 (PTX) endotel, makrofaj ve granulositlerden inflamasyon sahasında lokal olarak üretilen CRP ile aynı aileden olan bir molekülün; inflamasyon belirteci olması yanında, antimiktobiyal ve antiinflamatuar süreçte yer aldığı ve kardiyoprotektif olduğu anlaşılmıştır (198). Bu molekülün GDM'li hastalardaki implikasyonunu inceleyen (160) bir çalışmada gebelikteki PTX3 düzeylerinin gelecekteki kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmiştir. Bu 5 yıllık izlem çalışmasında apoB/apoA ve LDL/HDL oranlarıyla kardiyovasküler risk hesaplaması yapılmış ve bu sonuçların BMI ve CRP'den bağımsız olduğu belirtilmiştir. Erken gebelikte ölçülen PTX3 seviyeleri, özellikle GDM'nin uzun dönem kardiyovasküler riski için öngörücü olduğu düşünülmüştür.

Arteryel sertlik incelemeleri için kullanılan LAEI,SAEI (Büyük ve küçük arter elastisite indeksi mL/mmHg), SVR(sistemik vasküler rezistans mmHg/ min mL), FMD(akış aracılı dilatasyon), CIMT(karotis intima media kalınlığı) gibi değerlerle kontrol grupları ve GDM öykülü hastalarda yapılan postpartum 1.,4-10., 5. ve 6.yıllarda yapılan çalışmalarda gruplar arasında fark bulunamamıştır(154,199). Çelişkili olarak başka incelemeler GDM öykülü hastalarda vasküler disfonksiyon saptamışlardır(12,188).

Li ve arkadaşlarının araştırmasında Çinde GDM geçmişi olan hastaların yaklaşık %25'inin postpartum 1 ila 5 yıl sonra (ortalama 2.3yıl) metabolik sendrom geliştirdiğini görmüşlerdir(200). Farklı bir çalışmada GDM'li Fin kadınların postpartum 1.yıllarındaki metabolik sendrom tanısı %18 olarak hesaplanmıştır(201); postpartum 1. yılda Amerikada GDM öykülü kadınlar arasında metabolik sendrom prevalansı %30-40 olarak kaydedilmiştir(156). Postpartum süresince metabolik sendrom prevalansı yükselirken, erken yaşam tarzı değişiklikleri GDM öykülü kadınlarda kardiyometabolik sonuçlarda özellikle yükselmiş bel çevresi, düşük HDL ve yükselmiş glukoz üzerinde koruyucu etkiyi sağlayacaktır(200). Farklı olarak GDM öyküsü olan ve olmayan hastalarda 1. yıl izlemlerde kardiyometabolik risk profili ve tip 2 dm gelişme açısından yaşam tarzı değişikliklerinin önemli bir farkı olmadığı saptanmıştır(163).

GDM tanılı gebelerde doğum sonrası obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, subklinik ateroskleroz gibi kardyovasküler risk faktörleri ve ayrıca bu faktörlerden hipertansiyonda da risk artışı saptanmıştır(156,189,202). Benzer olarak bir araştırmada GDM hastalarının postpartum 3.ay hipertansiyon geliştirme insidans oranı %1.85, iskemik kalp hastalığı geliştirme oranı ise % 2.78 ve serebrovasküler hastalık için 0.95 olarak saptanmıştır(203).

Prediyabetli hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri müdaheleleri yapılan çalışmalar tip 2 diyabet riskinin belirgin şekilde azaltıldığını göstermiştir. Diyet modifikasyonları ve fiziksel aktivite artışı gibi değişiklikler insülin direncini düzeltebilir(204). Bu nedenle GDM ile komplike olmuş gebeliklerin postpartum izleminde prediyabet tanısı alarm olarak görülmeli ve tip 2 diyabet için korunma önlemlerine odaklanılmalıdır. Aşikar hastalıkların gelişiminden önce olayların gidişatını değiştirmek mikro- ve

makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilen hastalıkların yükünü azaltacak, ekonomik açıdan faydalı olacak ve ayrıca yükselmiş obezite ve metabolik sendrom riskinin artmış olduğu bilinen GDM hastalarının diğer komplikasyonlarını indirek olarak değiştirecektir.

Bir randomize kontrol çalışmasında GDM öykülü 350 ve GDM olmayan 1416 kadın incelenmiştir(167). GDM öykülü kadınlar tekrar randomize şekilde Metformin 850 mg 2*1, yoğun yaşam tarzı modifikasyonu programı (hedef olarak %7 kilo kaybı ve 150 dk /hafta fiziksel aktivite) ve plasebo olarak 3 kola ayrılmıştır. Bu çalışmadaki bulgular GDM öykülü kadınlar, normoglisemik kadınlarla kıyaslandığında %71 /100 kişi-yıl yükselmiş tip 2 diyabet geliştirme insidans oranına sahiptir. Bu çalışmada GDMli hastlarda metformin ve yoğun yaşam tarzı değişiklikleri plaseboyla karşılaştırıldıklarında tip 2 diyabete progrese olmada sırasıyla %50 ve %53 düşüş görülmüştür. Çalışmamızda takipler hastane kayıtlarına dayalı yapıldığından hastaların yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili durumları bilinmemektedir. Kullandığı ilaçlar incelendiğinde de diyabet tanısı ile tedavi alan %46 hasta mevcut iken, diyabet dışı endikasyon nedeniyle devamlı ilaç kullanımı %28 dir. %21.8 hasta sadece oral antidiyabetik tedavisi alan, sadece insülin tedavisi alan %9.5, insülin ve oral antidiyabetik tedavisi kullanan hastalar ise %15.6 olarak görülmüştür. Bu sonuçlar GDM sonrası Tip 2 diyabet gelişme riski ile benzer oranlarda olup kanıtları pekiştirmektedir. Bunun dışında antihipertansif (%19.7), antianjinal (%1.4) , lipid düşürücü (%9.5), antitrombositer (%6.1), antikoagülan (1.4) ilaç kullanan hastalar saptanmıştır.

İngilterede postpartum kısa ve uzun dönemlerde izlenen GDM öykülü hastalarda yapılan bir analizde iki izlemde de katılımın az olduğu görülmüştür(205). Kadınların %81.5'i kısa dönemde -önerildiği gibi 6.haftada- hiç tarama yaptırmamış olduğu ve 3.ayda yoğunlaştığı görülmüştür. Uzun dönemde de -5 yıl sonra- izlem oranı %20 civarında kalmıştır. NICE 2008 klavuzundan (175) sonra herhangi bir artış saptanmamıştır. Kısa ve uzun dönem tarama yapılanlar kadınlarda önemli sayıda diyabet ve anormal glukoz sonuçları saptanmıştır. Taramadaki eksikler; birinci ve ikinci basamak hekimlerde sorumlulukların ayrılmasındaki belirsizlikler, bu belirsizliğin yarattığı iletişim eksiklikleri, protokoller ve klavuzlardaki anlaşmazlıklar; ayrıca doktorların GDM sonrası taramalarının klinik öncelik olmadığını düşünmelerine bağlı olabilir(206). ACOG raporuna göre üye klinisyenlerin %75'i tarama yaptıklarını belirtmişlerse de Amerikada iki büyük merkezde yapılan çalışmalarda kadınların sadece %35'inin tarandığı görülmüştür(176).

GDM öykülü hastalarda postpartum uzun dönem taramalarla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Uzun dönemde anket çalışmalarına göre Amerikada tarama oranı %39(207), Birleşik krallıkta ise %35 saptanmıştır(208). Bu çalışmalar hastane kayıtlarına dayalı olmadığından gerçek oranın daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Ehrenthal ve arkadaşları GDMli hastalarla yapılan ankette doğum sonrası birinci basamak hizmetlerinden takip önerisi aldığını söyleyen hastalarda %66.7 olarak saptanmıştır(209). GDM'si olan kadınlardan %92.4'ünün birinci basamak hizmetine kayıtlı olduğu fakat ancak %39'unun ise gebelik sırasında doktor vizitine geldiği saptanmıştır. Bu çalışmada postpartum 3.ay izlemlerinde %41'ini GDM için önerilen kontrol taramalarını henüz yaptırmadığı görülmüştür ve lipid testleri yapılmış olan hasta yüzdesi ise %11.2 olarak saptanmıştır. Epidemiyolojik kanıtlar gebeliğinde

GDM yaşayan hastaların; gebelikte olumsuz komplikasyonlar , kardiyovasküler hastalık ve gelecekte diyabet geliştirme riskinin sağlıklı gebelik geçiren kadınlara göre fazla olduğunu kanıtlamıştır. Buna rağmen takip düzenleri henüz netleştirilememiştir(210). Tersine üreme çağındaki kadınların koruyucu bakımlarını daha çok kadın hastalıkları ve doğum hekiminden aldıkları ve birinci basamak hekimiyle ilişki kurmadığı belirlenmiştir(211). Bu gözlemlere dayanarak birinci basamak hekimini taramalara dahil etmek başarılı bir strateji olarak düşünülebilir.

Boston'da GDM tanısı almış hastalarda gerçekleştirilen 6 yıllık retrospektif kesitsel bir çalışmada postpartum 10.hafta ve 6.ayda takipler yapılmıştır(212). Bu takiplerin %81'i prenatal ve postpartum izlemlerini kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde gerçekleştirirken, %19'u aile hekimleri tarafından izlenmiştir. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı veya sertifikalı ebeler tarafından izlenen hastalarda takip testlerini yaptırma oranı %64 olarak saptanmış ve aile hekimleri tarafından izlenen hastalara göre daha yüksektir. Aile hekimleri de ankette postpartum test yöntemlerini az kullandıklarını belirtmişlerdir. 2003'te ACOG akademi üyeleri arasında yapılan bir araştırmada da %75'inin postpartum testleri yaptığı ve bunlarının ancak yarısının önerilen OGTT'yi gerçekleştirdikleri saptanmıştır(37).

Amerikada aile hekimleri arasında yapılan bir çalışmada bilgi eksiklerinin postpartum takip testlerinin kullanım oranlarını düşürdüğünü belirtmişlerdir(213). Sadece %5.2 si GDM öyküsünün, tip 2 diyabet riski veya GDM rekkürens riski olduğunu onaylamışlardır. Ancak %52.1'i ise postpartum glukoze testlerinin gerektiği konusunda doğru cevap vermişlerdir.

Postpartum kontrollerinin düşük ve farklılıkları olmasının bazı nedenleri olabilir. Nedenler içinde uzun dönem riskler ve klavuzlar hakkındaki bilgi eksikleri, taramalardan kimin sorumlu olduğu konusundaki belirsizlikler, postpartum izlemde bölünmeler ve OGTT'nin kendi zorlukları olabileceği hakkında tahminler yürütülmüştür (47,194,210). İlginç olarak -Williams ve arkadaşları tarafından yayınlanmayan bir çalışma-hastalar, doktorlar ve hemşireler üzerinde- yürütülen bir çalışmada da düşük postpartum glukoz testlerinin yapılmasının nedeni sorulduğunda; sağlık hizmeti verenler; hastaların düşük bilgi düzeyi ve farkındalığı, düşük motivasyon ve sağlık hizmetine ulaşmada zorluklar olarak cevap vermişlerdir. Diğer çalışmalarda da hasta temelli faktörler netleştirilmeye çalışılmıştır. Bennet ve arakadaşlarının nitel bir çalışmasında postpartum glikoz testleri ile ilgili engeller ve kolaylaştırıcılar ile ilgili kadınların perspektifleri incelenmiştir. Bu çalışmada kadınlar engel olarak anneliğin getirdiği talepler, bakımdan memnun olmama,kötü haber alma korkusunu; kolaylaştırıcı faktör olarak da klinik çalışanlarıyla iyi iletişim, çocuk bakımı, işten uzaklaşma, test için uygun zamanları vurgulamışlardır(214). Kanada'da benzer bir incelemede de hastalar 'zamanı' pospartum izleme katılmama olarak en büyük neden olarak göstermiştir(210).

Yakın zamanda ACOG kağıt bazlı -bu araçların etkinliğinin kısıtlı olduğu düşünülmesine rağmen- bültenler kullanarak hastaların bilgilendirilmesi, farkındalığın arttırılması ve kontrollere yönlendirilmesi için bazı çalışmalar yürütmüştür(3). Hekimlere posta veya elektronik hatırlatmaların da kullanımı arttırdığı görülmüştür(210). Fakat daha geniş çaplı stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan diğer araştırmalarda da görüldüğü gibi gestasyonel diyabet geçmişi olan gebelerin doğum sonrası izlemlerinde klavuzlar henüz ortak bir protokol önermese de postpartum 6.haftada başlayan tarama ve izlemlerin yapılması hastalar için hayati önem arz etmektedir. Ülkemizde de bu konuda geliştirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış hastaların uzun dönem izlemlerinde ortaya çıkan biyokimyasal değişiklikler ve bunların yarattığı hastalıkları incelemeyi amaçladık. 2009-2013 yılları arasında tanı almış gestasyonel diyabetli gebelerin sonuçları değerlendirilerek 5.yıl takipleri ile karşılaştırdık. Bu sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1-5.yıl. ALT değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

2-5.yıl AST değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

3-5.yıl kreatinin değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

4-Gebelikte ve 5.yıl TİT glukoz dağılımı başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

5-GDM'li gebelik ile karşılaştırıldığınd 5.yıl TİT keton pozitifliği başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

6-GDM'Li gebelik ve 5.yıl TİT prot pozitifliği başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

7-5.yıl açlık kan glukozu başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

8-5.yıl tokluk kan glukozu başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

9-5.yıl HbA1c değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

10-Gestasyonel Diyabetli hastaların gebeliklerinde hedef glukoz ve HbA1C değerlerine ulaşıp ulaşmadığı incelendiğinde gebe olgulardan %80,3'ünün belirtilen hedef değerlere ulaşmadığı, sadece %19,7'sinin hedef değerlere ulaşabildiği izlenmiştir. Bu hastaların takiplerinde hedef değerler incelendiğinde hastaların %46'sının tip 2 diyabetes mellitus'a progrese olduğu bunlardan %38,1'inin regüle edilememiş DM, %7,5 hasta regüle DM ve %1,4 herhangi bir tanı almamış veya tedavi başlanmamış DM olduğu görülmüştür. Kalan hastalardan %21,8 hasta prediyabetik olarak saptanmıştır. %31,3 hasta ise normoglisemik seyretmiştir.

11-Lipid profili 5.yıl takibinde incelendiğinde total kolesterol ortalama değeri 198,3±45,7mg/dl, HDL 47,8±11,3mg/dl, LDL 130,4±74,1 mg/dl ve Trigliserid 188±180,5 mg/dl olarak saptanmıştır

12- TSH değeri başlangıca göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir.

13-Gestasyonel diyabet tanılı hastaların 5 yıllık izlemlerinde aldıkları tanılar incelendiğinde diyabetes mellitus (n=69), diyabetes mellitus komplikasyonlarla birlikte (n=29) olarak belirlenmiştir. Bunun dışında hipoglisemi (n=2) ve hiperglisemi (n=23) olarak saptanmıştır. Göğüs ağrısı (%21,8), hipertansiyon(%17,7), hiperlipidemi (%15), obezite(%8,8), aterosklerotik kardiyovaskler hastalık (%5,4) hastaların en çok aldığı tanılardır. Hastalar bunlar dışında daha az sıklıkla olmak

üzere sırasıyla: Kardiyak aritmi, metabolik bozukluklar, çarpıntı, kronik iskemik kalp hastalığı, geçici serebral iskemik atak, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, serebral enfarktüs, hiperkolesterolemi, tromboz ve emboli, intraserebral hemoraji, koagülasyon bozukluğu, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, senkop ve bayılma olarak tanılar almışlardır.

14- Hastalardan 69 kişinin tip 2 diyabet nedeniyle, 42 kişinin de diğer tanılarla ilaç kullandıkları gözlemlenmiştir. Bunun dışında antihipertansif (%19,7), antianjinal (%1,4) , lipid düşürücü (%9,5), antitrombositer (%6,1), antikoagülan (1,4) ilaç kullanan hastalar saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak retrospektif bir çalışma olması nedeniyle; Türkiye'de ve çalışmayı gerçekleştirdiğimiz hastanemizde data sistemlerinin çoğunlukla geç dönemlerde kurulması ve güncel kayıt işlemlerinde de sıkıntılar olması verilere etkin ulaşmamızı engellemiş ve araştırmadaki olgu sayısını düşürmüştür.

Gebelik ve postpartum periyodu, sağlık çalışanlarına gelecekteki hastalık risklerini yakalama amacı için önemli bir zaman dilimidir. Bu durum olumsuz gebelik sonuçları olan kadınlar için daha da ciddi ele alınmalıdır. Doğum yapmış olan gestasyonel diyabetli hastaların; -takip etmiş olan klinikleri veya doktorlarıyla koordine olarak- takip sorumluluklarının tamamen birinci basamak hizmetlere bırakılması uygulanabilir ve hastalığın sonuçlarına erken odaklanmayı sağlayarak koruyucu sağlık uygulamalarında yer alabilir.

Prediyabet, diyabet veya GDM'in riskini arttırdığı kardiyovasküler hastalık gibi diğer sonuçların erken yakalanması postpartum gestasyonel diyabetik hastalarda sistematik bir takip gerektirmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanlar gibi müdaheleler bu hastalıkları geciktirebilir veya bu bireylerde başlamasını tamamen önleyebilir. Bu hastalıkların erken semptomlarını kaçırmak ve tanılarını geciktirmek bireyler yaşlandıkça önemli sağlık sorunları ve büyük miktarlarda sağlık harcamalarını da beraberinde getirecektir. Hastaların GDM ile komplike gebeliklerini genç yaşlarda yaşamış olduklarından uzun dönemde sağlık adına daha büyük yük oluşturacaklardır. Öncelikle rehber klavuzlarda takip zamanlarının, uygun maliyetli ve gerekli hangi taramaların yapılacağının netleştirilmesi için bu konuda daha fazla veriye ve araştırmaya ihtiyaç vardır. Uzun dönem takipleri geliştirmek adına stratejiler; GDM hastalarını geri çağırma kayıtları , bilgisayar veya bilgi işlem programlarında yıllık takipler için düzenlenen alarmlar, tarama yapılması ile performans için ödeme programı hedeflerini içerebilir. Şu anki mevcut önerilere göre gestasyonel diyabetli hastaların monitorizasyonu suboptimal düzeyde kalmaktadır. Bu populasyon için takibin kalitesi açısından acil geliştirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1.World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 1999
2.International Diabetes Federation. http://www.IDF.org.
3.American Diabetes Association Standart of Medical Care in Diabetes-2011, Diabetes Care, Volume 34, Supplement 1, January 2011
4.ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists,Number 180, July 2017
5.Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1999;180:903-916.
6.Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Diabetes Care 2005;28:579-584.
7.52. Yar. Doç.Dr. Serdar Özşener (Steven G.Gabbe'den) Diabetes mellitus, Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri, 3'ncü baskı, sayfa 253-63.
8.Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes Diabet Med. 2004;21:103-113.
9.Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, et al. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ 1990 ;301(6760):1070-4
10.Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 199113;265(6):731-6
11.Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, et al. Predicting Gestational Diabetes: Choosing optimal serum marker. Am J Obstet Gynecol 2007;196:140-417
12.Couston DR. Methods of screening for and diagnosis of gestational diabetes. Clin Perinatol 1993;20:593-602.
13.Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange:567-618, 2001
14.Committee on Practice Bulletins—Obstetrics: Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2017;130(1):e17
15.ADA(American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13
16.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:S251.
17.American Diabetes Association : 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S137.
18.Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv 1999;6:1-6.
19.Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. Acta Endocrinol 1995;79:709-42.
20.Butte N. Carbohydrate and lipid metaboism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000;71:1256-61.
21.Catalano P. Longitudinal changes in insuline release and insuline resistance in nonobese pregnant woman. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1667
22.Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. Endokrinoloji 'temel ve klinik' Kologlu S (ed) Medical Network, 1'nci baskı Ankara 1996;5:501-12.

23.Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th. Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies:326-37,2003
24.Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol Clin 1996;23:1-10.
25.Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. Metabolism 1998;47:1140-1144.
26.Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:343-356.
27.Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diab Care 2007;30 (Suppl 2):112-119.
28.Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. Diabet Med 2006;23: 460-68.
29.Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; Saudi Med J 2002,;23(4):373-8.
30.Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challennge test as a screening test and identification of high risk factors. Ann Acad Med Singapore 1996;25:504-8.
31.American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994.
32.Lanni S, Barrett D.The predictive value of the 1-h 50-g glucose screen for diagnosing gestational diabetes mellitus in a high-risk population. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;15:3759
33.O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy Diabetes 1964;13:278-85
34.Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J obstet Gynecol 1982;144:768-73
35.National Institutes of Health: NIH Consensus Development Conference on Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. NIH Consensus Development Conference Statements Volume 29, Number 1 March 4–6, 2013
36.2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2018 Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27
37.Gabbe S,Gregory R, Power M, et al: Management of diabetes mellitus by obstetricians-gynecologists.Obstet Gynecol 103:1229,2004
38.Van Leeuwen M, Louwerse MD, Opmeer BC, et al: Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systemic review. BJOG 119(4): 393,2012
39.Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2017; 130:e17.
40.Crowther CA, Hiller JE, Moss JR,et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352: 2477,2005
41.Landon MB, Spong CY, Thom E,et al. A multicenter, randomized treatment trial of mild gestational diabetes. N Engl J Med 361(14): 1339, 2009
42.U.S. Preventive Services Task Force: Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force draft reccomendation statement, Accesssed October 8, 2013
43.WHO, Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy,2013

44.TEMD Diabetes Mellitus Tanı ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu,2017
45.HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Eng J Med 358:2061, 2008
46.Donald RC, Lynn PL, Boyd EM et al. J Obstet Gynecol. 2010; 202(6):654)
47.Ecker JL,Greene MF:Gestational Diabetes-setting limits,exploring treatment. N Engl J Med 358(19):2061,2008
48.International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: Recomendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 33(3), 2010
49.Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS :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(4):307
50.Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Ergas IJ, Peng T, Escobar GJ, Pettitt DJ, Sacks DA:Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia Diabetologia. 2007;50(2):298
51.Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringer A Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project Am J Obstet Gynecol. 1995;173(1):146.
52.Sheffield JS,Butler-Koster EL, Casey BM,et a: Maternal diaebetes mellitus and infant malformations.Obstet Gyenecol 100:925, 2002
53.Fadl HE, Ostlund KM,Magnusont AFK, et al: Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003,Diabe Med 27:436,2010
54.American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26:S103,2003
55.Sovio U, Murphy HR, Smith GC :Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. Diabetes Care. 2016;39(6):982. Epub 2016 Apr 7
56.Cheng YKY, Lao TT, Sahota DS, et al: Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. Int. J Gynecol Obstet 120:249,2013
57.Dunwald C,Huston-Presley L,Amini S, et al: Evaluation of body compositon of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with woman with normal glucose levels. Am J Obstet Gynecol 191:804, 2004
58.Mc&Farland MB,Langer 0, Fazioni E, et al: Anthropometric and body compositon differencesin large-for-gestational-age, but not appropriate-for-gestational-ageinfants of mothers with and without diabetes mellitus.J Soc Gynecol Investig 7:231, 2000
59.Landon MB, Mele L, Spong CY, et al: The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. Obstet Gynecol117(2):218 2011
60.Buhling KJ, Doll I, Siebert G, et al: Relationship betweem sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurments and neonatal skinfold measurements. Utrasound Obster Gynecol 39: 558, 2012
61.Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, et al: Maternal and fetal IGF I and IGF II levels,fetal growth, and gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab 97:1720, 2012)

62.Grissa O,Yessoufou A, Mrissak I,et al: Growth factor concentrationsand their placental mRNA expressions are odulated in gestational diabetes mellitus:possible interactions with macrosomia. BMC Pregnancy Childbirth 10:7, 2010
63.Loukovaara M,Leinonen P, Teramo K,et al: Diabetic pregnancy associated with increased epidermal growth factor in cold serum at term. Obstet Gynecol 103: 240,2004
64.Mazaki-Tovi S,Kanery H, Pariente C,et al: Cord blood adiponectinin large-for-gestational age newborns. Am J Obstet Gynecol 193: 1238,2005
65.Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ:Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population Obstet Gynecol. 1997;90(6):869
66.Yogev Y, Xenakis EM, Langer O :The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control.Am J Obstet Gynecol. 2004;191(5):1655
67.Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R :Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2001,97(6):905
68.Carpenter MW :Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease.Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S246.
69.HAPO, Parretti E, Lapolla A, DalfràM, Pacini G, Mari A, Cioni R, Marzari C, Scarselli G, Mello G :Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes.Hypertension. 2006;47(3):449Epub 2006 Jan 30
70.Sierra-Laguado J, García RG, Celedón J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, López-Jaramillo P: Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens. 2007;20(4):437
71.Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Maternal insulin resistance and preeclampsia.Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):327.e1
72.Blank A, Grave GD, Metzger BE: Effects of gestational diabetes 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
73.Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J: Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. Diabetes. 1991;40 Suppl 2:74
74.Cornblath M,Hawden JM, Williams AF,et al: Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds.Pediatrics 105:1141,2000
75.Hay WW,Raju TNK,Higgins RD,et al: Knowledge gaps and research need for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. J Pediatrics 155(5):612, 2009
76.Leipold H,Kautzsky-willer, Ozbal A,et al:Fetal hyperinsülinism and maternal one-hour post load plasma glucose level. Obstet Hynecol 104:1301, 2004)
77.Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalance of macrosomia. Am J Obstet Gynecol 191:964,2004

78.Mission JF, Marshall NE, Caughey AB: Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. Obstet Gynecol Sur 88(5): 389, 2013
79.Stuebe AM, Landon MB,Lai Y,et al: Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 207:62.e.1,2012
80.Torloni MR, Betran AP, Horta BL,et al:Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. Obes Rev 10:194 ,2009
81.Suresh A,Liu A,Poulton A,et al: Comparison of maternal abdominal subcutaneus fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: a statified cohort study. Aust N Z J Obstet Gynecol 52:420,2012
82.Martin JA,Hamilton BE, Sutton PD,et al: Births: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 57 (7):1,2009
83.Egan AM, Dennedy MC, Al Ramli W: ATLANTIC DIP:Excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 99(1):212, 2014
84.American College of Obstetricians and Gynecologists:Gestational Diabetes Mellitus. Practice Bulletin No.137, August 2013
85.Hartling L,Dreyden DM, Guthrie A,et al: Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventice Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Mediacal Applications of Research.Ann Intern Med 159 (2):123,2013
86.Bantle JP,Wylie-Rosett J,Albright AL,et al: Nutrition Reccomendations and interventions for diabetes.Diabetes Care 31 (1 Suppl):S61, 2008
87.Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, et al: Low-Carbohydrate diet for the tratment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 36:2233,2013
88.American Diabetes Association: Standarts of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 36(suppl 1),2013
89.Rizzo TA, Dooley SL,Metzger BE,et al: Prenatal and perinatal influences on long-term pychomotor development in offspring of diabetic mothers.Am J Obstet Gynecol 173:1753,1995
90.Scholte JBJ, Boer WE: A case of nondiabetic ketoacidosis in third term twin pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 97:3021,2012
91.Most O,Langer O: Gestational Diabetes:maternal weight gain in relation to fetal growth,treatment modality, BMI and glycemic control. J Matern Fetal Med 25 (11):2458,2012)
92.Avery MD,Leon AS, Kopher RA: Effects of a partially home based exercise program for women with gestational diaebets. Obstet Gynecol 89:10, 1997
93.Bung P, Bung C, Artal R, et al: Therapeutic exercise for insülin-requiring gestational diabetes: effects on the fetus-results of a randomized prospective longitudinal study. J Perinat Med 21:125, 1993
94.Jovanovic-Peterson L,Durak EP,Peterson CM:Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 161:415,1989
95.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 159:663,2004
96.Brankston GH, Mitchell BF, Ryan EA,et al: Resistance exercise decreases the need for insülin in overweight women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol190: 188,2004

97.Stafne SN, Salvasen KA, Romundstad PR,et al: Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes. Obstet Gynecol 119 (1): 29,2012
98.Hawkins JS,Lo JY,Casey BM, et al: Diet-treated gestational diabetes comparisons of early versus routine diagnosis. Am J Obstet Gynecol,198:287,2009
99.DeVeciana M,Major CA, Morgan M,et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insülin therapyç N Engl J Med 333:1237,1995
100.Nicholson W,Bolen S,Witkop CT,et al:Benefits and risks of oral diaebetes agents compared with insülin in women with gestational diabetes. Obstet Gynecol 113 (1):193, 2009
101.Singh SR, Ahmad F,Lai A,et al: Efficacy and safety of inslin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis.CMAJ 180(4):385,2009
102.Coustan, DR. Management of gestational diabetes. In: Diabetes in Women, Reece, EA, Coustan, DR, Gabbe, SG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.227
103.Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, Murray WK, Coustan DR, Daane TA, Rubenstein AH:Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. Diabetologia. 1976;12(4):343
104. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E :Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ. 1999;319(7219):1223.
105.Langer O,Conway DL,Berkus MD,etal: A comparison of glyburide and insülin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 343:1134, 2000
106.Rowan JA,Hague WM,Wanzhen G,et al: Metformin versus insülin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med 358:2003, 2008
107.Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ,et al: Insülin ang gylburide therapy: dosage, severity, level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. Am J Obster Gynecol 192:134,2005
108.Conway DL, Gonzales O,Skiver D: Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience.J Matern Fetal Neonatal Med 15:51,2004
109.Chmait R,Dinise T,Moore T: Prospective observationalstudy to establish predictors of gylburide success in women with gestational diabetes mellitus. J Perinatol 24:617,2004
110.Kahn BF, Davies JK,Lynch AM,et al: Predictors of gyliburide failure in the treatment of gestational diabetes.Obstet Gynecol 107:1303,2006
111.Hebert MF,Naraharisetti SB, Ma X, et al: Are we guessing glyburide dosage in the treatment of gestational diabetes (GDM)?: The pharmacological evidence for better clinical practice. Am J Obstet Gynecol 197: S25,2008
112.Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P,et al: Metformin during pregnancy reduces insülin, insülin resistance,insülin secretion,weight,testosterone and development of gestational diabetes:prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy.Hum Reprod 19:510,2004
113.Harborne L,Fleming R,Lyall H,et akÇ Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet 361:1894, 2003
114.Moore LE, Clokey D,Rappaport VJ:Metformin compared with gyliburide in gestational diabetes. Obstet Gynecol 115(1):55,2010
115.O'Sullivan JB:Body weight and subsequent diabetes mellitus JAMA 248:949 1982

116.Hunt KJ,Logan SL, Conway DL,et al: Postpartum screening following GDM: How well are we doing? Curr Diab Rep 10:235,2010
117.Philipson EH, Super DM: Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy?.Am J Obstet Gynecol. 1989;160(6):1324
118.Moses RG: The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies.Diabetes Care. 1996;19(12):1348
119.MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M: Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care. 2001;24(4):659
120.Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ.Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):467.e1.
121.Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, Rouse DJ, Tita AT, Thorp JM, Chien EK, Saade GR, Peaceman AM, Blackwell SC, Vandorsten JP, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. Obstet Gynecol. 2017 Feb;129(2):273-280
122.Kessous R,Shoham-Vardi I,Pariente G,et al:An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. Heart 99-1118, 2013
123.Shah BR,Retnakaran R,Booth GL: Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. Diabetes Care 31(8):1668, 2008
124.Akinci B,Celtik A,Yener S, et al: Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. Fertil Steril 93(4):1248,2010
125.Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Obstet Gynecol. 2012; 120:746–52
126. Ethridge Jr J, Catalano P, Waters T, Perinatal Outcomes Associated With the Diagnosis of Gestational Diabetes Made by The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria,Obstet Gynecol. 2014 September ; 124(3): 571–578
127. Huopio H, Hakkarainen H, Pääkkönen M, Kuulasmaa T, Voutilainen R, Heinonen S,Cederberg H:Long-term changes in glucose metabolism after gestational diabetes: a double cohort study.Huopio et al. BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:296
128.Kc K, Shakya S, Zhang H..Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 2:14-20
129. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, Erenbourg A, Ronfani L1, Maso G; Multicentre Study Group on Mode of Delivery in Friuli Venezia Giulia.The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study.BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jan 15;14:23
130.Cruz J, Grandía R, Padilla L, Rodríguez S, Hernández García P, Lang Prieto J, Márquez-Guillén A.Macrosomia Predictors in Infants Born to Cuban Mothers with Gestational Diabetes.MEDICC Rev. 2015 Jul;17(3):27-32
131. He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L.Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis?Arch Gynecol Obstet. 2015 Apr;291(4):729-35. doi: 10.1007/s00404-014-3545-5
132. Zhao Li, Ping F, Ma, Nie. Associations of White Blood Cell Count,Alanine Aminotransferase,and Aspartate Aminotransferase in the First Trimester with

Gestational Diabetes Mellitus.Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2016 Jun 10;38(3):283-7
133. Tan PC, Aziz AZ, Ismail IS, Omar SZ.Gamma-glutamyltransferase, alanine transaminase and aspartate transaminase levels and the diagnosis of gestational diabetes mellitus.Clin Biochem. 2012 Oct;45(15):1192-6
134. A.S. Bomback, Y. Rekhtman, A.T. Whaley-Connell et al., Gestational diabetes mellitus alone in the absence of subsequent diabetes is associated with microalbuminuria: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Diabetes Care 33(12), 2586–2591 (2010)
135. R. Khan, Z. Khan, K. Javed et al., Effect of gestational diabetes on blood sugar, liver and renal function tests. J. Ayub Med. Coll. Abbottabad 24(2), 95–98 (2012)
136. Joana Pinto,Lara M. Almeida, Ana S. Martins, Daniela Duarte, Antonio S. Barros, Eulalia Galhano, Cristina Pita, Maria do Ceu Almeida, Isabel M. Carreira, Ana M. Gi: Prediction of Gestational Diabetes through NMR Metabolomics of Maternal Blood J. Proteome Res. XXXX, XXX, XXX−XXX
137.Patel S, Fraser A, Smith G, Lindsay R, Sattar N, Nelson S, Lawlor D, PHD1.Associations of Gestational Diabetes, Existing Diabetes, and Glycosuria With Offspring Obesity and Cardiometabolic Outcomes.Diabetes Care. 2012 Jan; 35(1): 63–71.
138.Lind T, Hytten FE. The excretion of glucose during normal pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw1972;79:961–965
139.Spanou L, Dalakleidi K, Zarkogianni K, Papadimitriou A, Nikita K, Vasileiou V, Alevizaki M, Anastasiou E.Ketonemia and ketonuria in gestational diabetes mellitus.Hormones 2015, 14(4):644-650
140.Sacks D, Arnold M, Bakris G et al, 2011 Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 34e: 61-99.
141.Kew S1, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R.Postpartum microalbuminuria after gestational diabetes: the impact of current glucose tolerance status.J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):1130-6.
142. Friedman S1, Rabinerson D, Bar J, Erman A, Hod M, Kaplan B, Boner G, Ovadia J.Microalbuminuria following gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand. 1995 May;74(5):356-60.
143.Steinhart J, Sugarman J, Connell F. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. Diabetes Care. 1997;20:943–7
144. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4):914–9
145. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol. 1990;163(1):93–8
146. E Noctor, C Crowe, L A Carmody, G M Avalos, B Kirwan, J J Infanti, A O'Dea, P Gillespie, J Newell, B McGuire, C O'Neill, P M O'Shea1 and F P Dunne for the ATLANTIC DIP investigators:ATLANTIC DIP: simplifying the follow-up of women with previous gestational diabetes. European Journal of Endocrinology (2013) 169 681–687
147. Megia A, Naf S, Herranz L, Serrat N, Yanez RE, Simon I & Vendrell J. The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012 119 891–894

148. Picon MJ, Murri M, Munoz A, Fernandez-Garcia JC, Gomez-Huelgas R & Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. Diabetes Care 2012 35 1648–1653.
149. Gillespie P, O'Neill C, Avalos G, O'Reilly M & Dunne F. The cost of universal screening for gestational diabetes mellitus in Ireland. Diabetic Medicine 2011 28 912–918.
150. Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP & Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2011 34 1949–1951.
151. McGrath NM, Baldwin A. Further post-partum follow-up of women with gestational diabetes mellitus from Northland, New Zealand. Diabet Med 2012; 29: 415.
152. Braatvedt GD, Cundy T, Crooke M, Florkowski C, Mann JI, Lunt H et al. Understanding the new HbA1c units for the diagnosis of Type 2 diabetes. N Z Med J 2012; 125: 70–80
153. Kwak SH,ChoiSH,JungHS,etal.Clinicalandgeneticrisk factors fortype2diabetesatearlyorlatepostpartumafter gestational diabetesmellitus. J ClinEndocrinolMetab. 2013;98 (4):E744–E752
154. Olubukola Ajala , Louise A. Jensen , Edmond Ryan , Constance Chik. Women with a history of gestational diabetes on long-term follow up have normal vascular function despite more dysglycemia, dyslipidemia and adiposity diabetes research and clinical practice 110 (2015) 309 – 314
155. Bellamy L, Casas J, Hingorani A, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773–9.
156. Verma A, Boney C, Tucker R, Vohr B. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227–35.
157. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, et al. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes. Clin Endocrinol 2003;59: 289–97
158. Fahimeh Ramezani Tehrani1, Somayeh Hashemi1, Mitra Hasheminia1 and Freidoon Azizi, Follow-up of women with gestational diabetes in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): A population-based cohort study.J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 38, No. 4: 698–704, April 2012
159. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurua M, Leiva Sisnieguez CE, Leiva Sisnieguez BC, et al. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. J Am Soc Hypertens. 2014;8:724–31.
160. Lekva T, Michelsen A, Bollerslev J, Norwitz ER, Henriksen P, Ueland T. Low circulating pentraxin 3 levels in pregnancy is associated with gestational diabetes and increased apoB/apoA ratio: a 5-year follow-up study.Lekva et al. Cardiovasc Diabetol (2016) 15:23
161.Lekva T, Bollerslev J, Norwitz ER, Aukrust P, Henriksen T, Ueland T. Aortic stiffness and cardiovascular risk in women with previous gestational diabetes mellitus. PLoS One. 2015;10:e0136892
162.Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:757–65.

163. Rautio N, Jokelainen J, Korpi-Hyo¨va¨ lti E, Oksa H, Saaristo T, Peltonen M, Moilanen L, Vanhala M, Uusitupa M, Tuomilehto J, Keina¨ nen-Kiukaanniemi S. Lifestyle Intervention in Prevention of Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus: One-Year Results of the FIN-D2D Project. Journal of Women's Health Volume 23, Number 6, 2014
164. N. Maleki and Z. Tavosi.Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis Diabet. Med. 00, 000–000 (2014)
165.Azriel S, Camano I, Garcıa-Burguillo A. Prevalence of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) and postpartum thyroiditis (PPT) in a cohort of 1700 pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). Endocrine Abstracts 2008; 16: P723.
166.Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R. Thyroid function abnormalities and anti-thyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 261–266.
167.Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4774–4779
168. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2002;25:1862–1868
169. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (TRoglitazone In the Prevention of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. Control Clin Trials. 1998;19:217–231
170. Eades C, Styles M, Leese G, Cheyne H, Evans J;Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: an observational follow-up study.Eades et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2015) 15:11
171. Buchanan TA,PageKA.Approach to the patient with gestational diabetes after delivery. J ClinEndocrinolMetab. 2011;96 (12):3592–3598
172.Xiang AH,Kawakubo M,Trigo E,Kjos SL,Buchanan TA. Declining beta-cellcompensationforinsulinresistancein Hispanic womenwithrecentgestationaldiabetesmellitus: association withchangesinweight,adiponectin,and C-reactive protein. Diabetes Care. 2010;33(2):396–401.
173. Jang HC.Gestational diabetes in Korea:incidence and risk factors of diabetes in women with previous gestational diabetes. Diabetes MetabJ. 2011;35(1):1–7.
174.Buchanan TA,XiangAH.Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest. 2005;115(3):485–491.
175.British National Institute for Clinical Excellence (NICE) National Institute for Health and Clinical Excellence: Diabetes in Pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. In NICE clinical guideline 63. 2008.
176. Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R: Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. Obstet Gynecol 2005, 106(6):1297–1303
177.Shah BR, Lipscombe LL, Feig DS, Lowe JM: Missed opportunities for type 2 diabetes testing following gestational diabetes: a population-based cohort study. BJOG 2011, 118(12):1484–1490

178.Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association 2002, 19(9):708–723.
179.Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, Fox CS: Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease:the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 2008, 51(3):264–270
180.Decode Study Group tEDEG: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001, 161(3):397–405
181. V. R. Aroda, C. A. Christophi, S. L. Edelstein, P. Zhang, W. H. Herman, E. Barrett-Connor, L. M. Delahanty, M. G. Montez, R. T. Ackermann, X. Zhuo, W. C. Knowler, and R. E. Ratner, for the Diabetes Prevention Program Research Group: The Effect of Lifestyle Intervention and Metformin on Preventing or Delaying Diabetes Among Women With and Without Gestational Diabetes: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-Year Follow-Up.J Clin Endocrinol Metab
182.Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 23:469–480
183.WHO expert consultation (2004) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 363:157–163
184. Razak F, Anand SS, Shannon H et al (2007) Defining obesity cut points in a multiethnic population. Circulation 115:2111–2118
185.Cho N, Jan J, Park J, Cho Y. Waist circumference is the key risk factor for diabetes in Korean women with history of gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006;71:177–183.
186.Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence N, et al. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. Diabetologia. 2006;49:36–40
187. Rivero K, Portal V, Vieria M, Behle I. Prevalence of the impaired glucose metabolism and its association with risk factors for coronary artery disease in women with gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2008;79:433–437.
188.Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? Atherosclerosis. 2007;194:e72–79.
189.Carr D, Utzschneider K, Hull R, Tong J, Wallace T, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2078–2083
190. Madara´sz E, Tama´s G, Taba´k AG, Kere´nyi Z. Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2009;85:197–202
191. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Li CY, Cockram CS. Glucose intolerance and other cardiovascular risk factors in chinese women with a histor y of gestational diabetes mellitus. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999;39:478–48
192. Freibert SM, Mannino DM, Bush H, Crofford LJ. The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. J Womens Health (Larchmt) 2011;20(2):287–293
193. Schwarcz E, Fadl H, Östlund I, Magnusson A, Montgomery S, Hanson U. Gestational diabetes mellitus is a risk factor for future cardiovascular disease Diabetologia. 2011;54(Suppl 1):S42–S42

194.Bentley-Lewis R, Powe C, Ankers E, Wenger J, Ecker JL, Thadhani RI. Gestational diabetes mellitus is associated with cardiovascular disease differentially by race. Endocrine Rev. 2011;32(3):56–56.
195.Archambault C1, Arel R2, Filion KB3.Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review.Open Med. 2014 Jan 7;8(1):e1-9. eCollection 2014.
196.Hopmans TE, van Houten C, Kasius A, Kouznetsova OI, Nguyen LA, Rooijmans SV, Voormolen DN, van Vliet EO, Franx A, Koster MP.[Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetesmellitus: a systematic review].Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8043
197.Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması,2013
198. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc Med. 2010;20:35–40.
199.Hannemann MM, Liddell WG, Shore AC, Clark PM, Tooke JE. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. J Vasc Res 2002;39:311–9. Brewster S, Floras J, Zinman B, Retnakaran R. Endothelial function in women with and without a history of glucose intolerance in pregnancy. J Diabetes Res 2013;2013:382670
200.W. Li,1,2 H. Liu,1 Y. Qiao,1 F. Lv,1 S. Zhang,1 L. Wang,1 J. Leng,1 H. Liu,1 L. Qi,3 J. Tuomilehto,4 and G. Hu2.Metabolic syndrome of weight change from pre-pregnancy to 1–5 years post-partum among Chinese women with prior gestational diabetes Diabet Med. 2015 Nov; 32(11): 1492–1499
201.Puhkala J, Kinnunen TI, Vasankari T, Kukkonen-Harjula K, Raitanen J, Luoto R. Prevalence of metabolic syndrome one year after delivery in Finnish women at increased risk for gestational diabetes mellitus during pregnancy. J Pregnancy. 2013;2013:139049
202. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, Haydardedeoglu B, Yanik F: Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. Ultrasound Obst Gyn 27:177–182, 2006
203.Daly B, Toulis K, Gokhale K, Martin J, Webber J, Keerthy D, Jolly K, Saravanan P, Nirantharakumar K.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 Med. 2018 Jan; 15(1): e1002488
204.Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002, 346(6):393–403.
205. McGovern A, Butler L, Jones S, Vlymen J, Sadek K, Munro N, Carr H, Lusignan S.Diabetes screening after gestational diabetes in England: a quantitative retrospective cohort study.British Journal of General Practice, January 2014
206. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: implications of variation in post-partum follow-up criteria. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113(2): 149–153
207.Kwong S, Mitchell RS, Senior PA, Chik CL. Postpartum diabetes screening: adherence rate and the performance of fasting plasma glucose versus oral glucose tolerance test. Diabetes Care 2009; 32(12): 2242–2244

208.Pierce M, Modder J, Mortagy I, et al. Missed opportunities for diabetes prevention: post-pregnancy follow-up of women with gestational diabetes mellitus in England. Br J Gen Pract 2011; 61(591): e611–619
209.Ehrenthal D, Maiden K, Rogers S, Ball A.Postpartum Healthcare After Gestational Diabetes and Hypertension.JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 23, Number 9, 2014
210.Keely E, Clark H, Karovitch A, Graham I. Screening for type 2 diabetes following gestational diabetes: family physician and patient perspectives. Can Fam Physician 2010; 56:558–563
211.Lewis BG, Halm EA, Marcus SM, Korenstein D, Federman AD. Preventive services use among women seen by gynecologists, general medical physicians, or both. Obstet Gynecol 2008;111:945–952
212.McCloskey L, Bernstein J, Winter M,Iverson R, Lee-Parritz A:Follow-Up of Gestational Diabetes Mellitus in an Urban Safety Net Hospital:Missed Opportunities to Launch Preventive Care for Women.JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 23, Number 4, 2014
213.Weaver S. New research on gestational diabetes indicates risk later in life. Family Medicine 2004;36:159–60.
214.Bennett WL, Ennen CS, Carrese JA, et al. Barriers to and facilitators of postpartum follow-up care in women with recent gestational diabetes mellitus: A qualitative study. J Womens Health 2011;20:239–245

T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 14
Tarih : 11 Aralık 2017
Karar No : 7

Hastanemiz Aile Hekimliği asistanı Dr. Hande İLERİ' nin tez çalışması olarak yapılması planlanan **"Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanılı Bir Grup Gebenin Postpartum Beşinci Yıllarına Bakış "** konulu araştırmaya ait dosya görüşülmüş çalışmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna. Dr. Hande İLERİ tarafından Aile Hekimliği Başasistanı Doç. Dr. Umut GÖK BALCI sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şükran KÖSE

ÜYELER: Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER

Doç. Dr. Süheyla SERİN SENGER

Doç. Dr. Ahmet KAYA

Doç. Dr. Figen TOKUÇOĞLU

Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN

Doç. Dr. Özgür ÖZTEKİN (izinli)

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

Uzm. Dr. Ahenk PAKSOY (katılmadı)

Doç. Dr. Can ÖZTÜRK

Yrd. Doç. Dr. İ. Eren AKÇİÇEK

Emekli Subay Atıf Can ÖKTEN

Avukat Murat BAŞKIRT

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu Yenişehir / İZMİR
Telefon: 0 232 4696969 / 6128