

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI DÜZEYLERDE GLUKOZ İNTOLERANSI BULUNAN
GEBELERİN KAN ŞEKERİ PROFİLLERİ VE PERİNATAL
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Engin Burak SELÇUK
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe KAFKASLI**

MALATYA – 2007

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FARKLI DÜZEYLERDE GLUKOZ İNTOLERANSI BULUNAN
GEBELERİN KAN ŞEKERİ PROFİLLERİ VE PERİNATAL
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin Burak SELÇUK
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe KAFKASLI

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	II
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	28
TARTIŞMA	39
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : DM' nin etyolojik sınıflandırması	3
Tablo 2 : Gebelerde diyabetin sınıflandırması	4
Tablo 3 : Diyabetik gebelerde WHITE sınıflandırması	5
Tablo 4 : 100 gram OGTT için eşik değerler	13
Tablo 5 : 75 gram OGTT için eşik değerler	13
Tablo 6 : Diyabetik gebelerde perinatal morbidite oranları	16
Tablo 7 : Doğum sırasında önerilen insülin ve sıvı miktarları	19
Tablo 8 : Gebelikte alınması gereken kalori miktarları	21
Tablo 9 : BMI değerlerine göre önerilen kilo alım miktarları	21
Tablo 10: İnsülin tedavisi endikasyonları ve kullanılan insülin tipleri	22
Tablo 11: Demografik verilerin dağılımı	29
Tablo 12: BMI değerlerinin dağılımı	29
Tablo 13: 50 gram GTT sonuçlarının dağılımı	30
Tablo 14: 100 gram OGTT sonuçlarının dağılımı	32
Tablo 15: 24 saatlik kan şekeri profillerinin dağılımı	33
Tablo 16: Uygulanan tedavilerin dağılımı	34
Tablo 17: Postpartum kan şekeri profillerinin dağılımı	35
Tablo 18: Yenidoğanların kan şekeri değerlerinin dağılımı	36
Tablo 19: Yenidoğanların doğum ağırlıklarının dağılımı	37

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1 : 50 gram GTT sonuçlarının dağılım grafiği	30
Grafik 2 : 100 gram OGTT sonuçlarının dağılım grafiği	31
Grafik 3 : OGTT insülin sonuçlarının dağılım grafiği	31
Grafik 4 : 24 saatlik kan şekeri profillerinin dağılım grafiği	33
Grafik 5 : Postpartum kan şekeri profillerinin dağılım grafiği	34
Grafik 6 : Yenidoğanların kan şekeri değerlerinin dağılım grafiği	36

KISALTMALAR

- ACOG** : Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği
- ADA** : Amerikan Diyabet Birliği
- AGTT** : Anormal Glukoz Tolerans Testi
- BMI** : Vücut Kitle İndeksi
- DM** : Diabetes Mellitus
- GDM** : Gestasyonel Diabetes Mellitus
- GLUT 1**: Glukoz Transporter 1
- GTT** : Glukoz Tolerans Testi
- HCS** : Human Koryonik Somatomammotropin
- HLA** : Human Leukocyte Antigen
- HPL** : Human Plasental Laktojen
- IDDM** : İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
- IR** : İnsülin Rezistansı
- LGA** : Large of Gestational Age
- NDDG** : Ulusal Diyabet Veri Grubu
- NIDDM** : İnsülin Bağımsız Diabetes Mellitus
- NPH** : Neutral Protamin Hagedorn
- NST** : Non-Stress Test
- PRL** : Prolaktin
- RDS** : Respiratuar Distress Sendromu
- SD** : Standart Sapma
- OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü
- YDGT** : Yenidoğanın Geçici Takipnesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), tanısı ilk kez gebelik sırasında konulan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Tip 2 diyabete benzer biçimde gestasyonel diyabette de artmış periferik insülin direnci, hepatik glukoz üretiminde bozukluk ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salgısının azalması klinik tabloya neden olan patofizyolojik mekanizmalardır. Plasenta kaynaklı progesteron, human plasental laktojen (HPL), prolaktin (PRL) ve kortizol insülin direncini artırarak glukoz intoleransının gebelikte görünür hale gelmesini sağlarlar. GDM tüm gebeliklerin %1-14' ünde saptanır (1, 2). Görülme sıklığı ırk ve bölgelere göre farklılık gösterir, Latin Amerika ve Uzak Doğu'da Batı'dan daha fazla görülür (3).

Tarama testlerinin hangi gebe grubuna yapılması gerektiği halen tartışmalıdır. Amerikan Diyabet Birliği (American Diabet Association, ADA) riskli gebelerin taranmasını önerirken, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetrician and Gynecologist, ACOG) tüm gebelerin taranması gerektiğini savunmaktadır (1, 5). GDM tanısı bir veya iki basamaklı testlerle konulur. Bir basamaklı yaklaşımda 75 gram glukoz ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılır. Dünya sağlık örgütü (World Health Organization, WHO), 2 saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testini önermektedir. Ancak günümüzde en fazla kabul gören iki basamaklı yaklaşımdır. Birinci basamak 50 gram oral glukoz kullanılarak yapılan glukoz tarama testi (GTT), ikinci basamak ise 100 gram oral glukoz kullanılarak yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) dir (4, 6). Gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılan 50 gram GTT sonucu

yüksek tesbit edilen gebeler 100 gram OGTT adaylarıdır. 50 gram GTT' de 140 mg/dL eşik değer olarak kabul edilmiştir. Bu değer ve üzerindeki değerler saptanan gebelere kesin tanı için 100 gram OGTT yapılır (1). Günümüzde 50 gram GTT' si anormal olan ancak 100 gram OGTT' si normal olan (Anormal glukoz tarama testi, AGTT) gebe kadınların klinik durumu hala net olarak ortaya konulamamıştır. Birkaç çalışmada bu olgular "borderline glukoz intoleransı" (7) veya "hafif gestasyonel diyabet" (8, 9) olarak adlandırılmıştır.

GDM hem anne hemde fetüs sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik durumdur. Anne için polihidramniyoz, doğum travması, sezaryen sıklığında artış, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm eylem, pyelonefrit gibi komplikasyonlarda artış riski bulunurken, fetüs içinse makrozomi ve buna bağlı omuz distosisi, doğum travmaları, hiperinsülinemiye bağlı hipoglisemi, solunum yetmezliği sendromu, hiperbilirubinemi, polisitemi, kardiyomiyopati gibi neonatal komplikasyonların sıklığında artış riski mevcuttur (10).

Bu çalışmada amacımız 50 gram GTT yapılan gebelerde; GTT sonucu normal olan gebelerin, GTT sonucu anormal olan ancak 100 gram OGTT sonucu normal olan (AGTT) gebelerin ve GDM' li gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası kan şekeri profilleri ve perinatal sonuçlarını inceleyerek üç grup arasında benzerlik ya da farklılıkları tesbit etmek, böylece henüz herhangi bir sınıflandırmaya dahil olmayan, standart bir takip ve tedavi protokolü bulunmayan 50 gram GTT sonucu anormal, 100 gram OGTT sonucu normal olan gebe kadınların izlemlerine katkıda bulunmaktır.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus (DM), tam veya kısmi insülin eksikliği sonucu meydana gelen ve hiperglisemi ile karakterize bir durumdur (11). İnsülinin bulunmasından ve klinik kullanıma girmesinden önce DM prognozu çok kötü bir hastalık olarak kabul ediliyor ve diyabetik kadınlarda infertilitenin de yaygın bir nedeni olduğu düşünülüyordu. Ancak insülinin bulunması ve klinik kullanıma girmesi, %45' lerde seyreden maternal mortalite oranlarını %2' lere düşürmüştü hatta tıbbi ve obstetrik bakımın düzelmesi ile bu oranlar günümüzde %0,1-%0,5 seviyelerine gerilemiştir (12). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin geliştirilmesi ile de %15-20' ler de seyreden perinatal mortalite oranları günümüzde %4-5 seviyelerine gerilemiştir. Artık metabolik kontrollerin ve doğum öncesi modern teknikler ile fetal izlemlerin doğru ve düzgün olarak yapılabilmesi nedeniyle gebeliklerin çoğunda terme kadar beklemek mümkün olmaktadır (13, 14).

ADA, 2004 yılında yayınladığı bildiri ile Diabetes Mellitus' u etyolojik olarak şu şekilde sınıflandırmaktadır (15).

Tablo 1: Diabetes Mellitus' un etyolojik sınıflandırması

1. Tip 1 Diabetes Mellitus

- Otoimmün
- İdiopatik

2. Tip 2 Diabetes Mellitus

3. Diğer spesifik tipler

- Beta hücre genetik defektleri
- İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal maddelere bağlı gelişen diyabet
- Enfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet
- İmmun mekanizmayla oluşan nadir durumlar
- Diyabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar

4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Eğer gebelik öncesi tesbit edilen bir diyabet varsa bu pregestasyonel diabetes mellitus (PGDM), ilk kez gebelik sırasında tesbit edilen bir diyabet varsa bu gestasyonel diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır. GDM gebeliklerin yaklaşık %7' sinde görülürken, bu oran testin yapıldığı populasyon ve yapılan testin çeşidine bağlı olarak %1-14 arasında değişmektedir (16). PGDM sıklığı ise %0,1-0,3 arasında değişmektedir (17).

Tablo 2: WHO ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü önerilerine göre Gebelerde diyabetin sınıflandırması

1. Pregestasyonel diabetes mellitus

- a. İnsülin bağımlı diabetes mellitus
- b. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
- c. Sekonder diabetes mellitus

2. Gestasyonel diabetes mellitus

Gebe kadınlardaki en iyi bilinen diyabet sınıflandırması 1949' da Priscilla White tarafından yapılan, 1965 ve 1971' de yeniden düzenlenen sınıflandırmadır (18).

Tablo 3: Diyabetik gebelerde WHITE sınıflandırması

- A:** Diyet veya ilaçla tedavi edilen diyabet.
- B:** Başlangıç 20 yaş üzerinde ve süre 10 yıldan azdır.
- C:** Başlangıç 10-19 yaşları arasında ve süre 10-19 yıl arasındadır.
- D:** Başlangıç 10 yaş altında ve süre 20 yıldan fazladır.
- E:** Pelvik damarlarda kalsifikasyon olması.
- F:** Nefropati olması.
- H:** Koroner arter hastalığı olması.
- R:** Proliferatif retinopati olması.
- T:** Renal transplant olması.

Tip 1 veya İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM)

Temel sorun insülin yetmezliği veya cevapsızlığı olup, bu formda ketoasidoza eğilim vardır. Tipik olarak 40 yaşın altındaki obez olmayanlarda görülür, fakat bunun dışındakileri de içerebilir. Spesifik histokompatibilite antijenleri (Human Leukocyte Antigen, HLA) ve pankreas beta hücresine karşı oluşan otoantikörlerle beraber olur. Başlangıç anidir, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı oluşabilir. Vücut yapısı normal veya zayıflamıştır. Glukagon seviyesi yüksektir fakat insülin ile baskılanabilir. Tip 1 diyabetikler için erken gebelik haftaları, hızlanmış açlık ketozu olarak adlandırılan erken sabah ketonürisi ve önceki stabil insülin dozlarına karşı sensitiviteyle beraber olan, sık hipoglisemi atakları ile karakterizedir. Yıllardan beri insülin uygulaması gerektiren bazı kadınlarda, norepinefrin gibi kontrreguluar hormonların plazma seviyeleri azalarak, tipik uyarıcı semptomlarla beraber olmayan hipoglisemik ataklar sonucu, şuur kaybına rastlanabilir. Tipik olarak, gebelik ilerledikçe ekzojen insülin ihtiyacı artar. Tip 1 diyabetik gebelerde ketoasidoz gibi ölümcül olabilen bir komplikasyon da dikkate alınarak uygun diyet, egzersiz ve insülin replasmanı tedavinin temelini oluşturur (15, 19).

Tip 2 veya İnsüline Bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM)

İnsülin direnciyle beraberdir. Tipik olarak obez ve 40 yaş üzeri kadınlarda görülür, fakat bunun haricinde de görülebilir. Sıklıkla birinci derece bir akrabada NIDDM görülmesi ile birlikte. Semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkar. Plazma insülin seviyesi yüksek veya normaldir, fakat hiperglisemi derecesine göre beklenenden daha düşüktür. Glukagon seviyesi yüksektir ve insülin ile baskılanamaz. İnsülin reseptörlerinde bir azalma vardır, aynı zamanda iyi tanımlanamayan bir postreseptör defekt mevcuttur. Tip 2 diyabetiklerde ketozise eğilim yoktur ancak dikkat edilmesi gereken nokta gebelikte ortaya çıkabilen ve sıvı replasmanı ile hemen tedavi gerektiren hiperglisemik hiperozmolaritedir. Artmış glukoz seviyeleri fetusa toksiktir ve konjenital malformasyonların ana nedenidir. Tip 2 diyabetik kadınlarda, özellikle uzun yıllardan beri hastalıklı olan obezlerde beta hücrelerindeki yorgunluğa bağlı sekonder insülinopeni oluşur. Fakat bunlar genellikle, dolaşımdaki artan insülin seviyesi ile beraber fonksiyonel insülin direncine sahiptirler. Bu kadınlarda, gebelikte genellikle açlık kan şekeri seviyesinde belirgin azalma olmaz. Artan insülin dozlarını tip 1 diyabetli hastalara göre daha iyi tolere ederler. Bunun sonucunda, tip 2 diyabetlilerde semptomatik hipoglisemiye daha az rastlanır (17). Tip 2 diyabetik gebelerde kilo verilmesi, egzersiz, diyet ve eğer bütün bu tedavilere rağmen kan şekeri regülasyonu sağlanamıyorsa, insülin temel tedavi seçeneğidir (20).

Gebelikte Karbonhidrat Fizyolojisi ve Metabolizması

Gebelikte hem anne hem de fetusun ihtiyaçlarını karşılamak üzere çeşitli metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler şöyle özetlenebilir.

- Azalmış açlık plazma glukoz düzeyi
- Artmış tokluk plazma glukoz düzeyi
- Artmış açlık ve tokluk plazma insülin düzeyi
- Beta hücre hiperplazisi ve hipertrofisi
- Azalmış insülin duyarlılığı
- Artmış lipoliz

Gebeliğin ilk yarısında plasentadan fazla miktarda östrojen, progesteron salgılanır. Östrojenlerin antiinsülin etkileri vardır. Gebelikte kortizol ve prolaktin düzeyleri de artar. Tüm bunlara bağlı olarak pankreatik beta hücre hiperplazisi olur ve glukozu karşı insülin cevabı artar. Glukozun periferik tüketiminin artışı annede açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Gebeliğin erken dönemlerinde hem insülin seviyesinin ve duyarlılığının artması, hem de renal klirensin artması nedeniyle glukoz seviyesi düşüktür. Bu nedenle ilk trimesterde sıklıkla hipoglisemi görülür. Gebeliğin 8. haftasında açlık plazma glukoz düzeyi düşmeye başlar ve 12. haftada en düşük seviyeye ulaşır. Buna karşılık tokluk kan şekeri yükselir (21). Bu devre anabolik faz olarak değerlendirilmektedir. Çünkü bu devrede protein katabolizması ve glukoneogenesis artmıştır. Annenin protein, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetal pankreasda beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını artırır. Gebeliğin erken döneminde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanır (22, 23).

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz olarak değerlendirilen devre görülür. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL, plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu artış ile birlikte yağ dokusunda lipoliz artar, glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur, insülin direncinin postreseptör düzeyde bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (23). Tip 2 DM' lilere benzer şekilde normal gebelikte 2. trimester ve geç dönemde insülin etkisi normal gebe olmayan kadınlara göre %50-70 azalır (24, 25, 26, 27, 28).

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında %44 oranında bir azalma tesbit edilmiştir (25). Gebelik ilerledikçe bazal ve postprandiyal insülin düzeyleri progresif olarak artar. 3. trimesterde bazal ve 24 saatlik insülin düzeyi iki katına çıkar (29). Birinci ve ikinci faz insülin salınımı geç gebelikte 3-3,5 kat artar (25). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile karşılanabilmektedir. Azalmış veya hiç insülin kaynağı bulunmayan diyabetik gebelerde ise artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye neden olmaktadır. Normal şartlarda yeterli

insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin ihtiyacını karşılayamayan kadınlarda GDM gelişir. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, yüksek dansiteli lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein, lipoproteinler ve serbest kortizol düzeyleri artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (30, 31).

Normal glukoz toleransı olan obez gebelerde gebelik ilerledikçe 1. faz insülin cevabında %60 artış, 2. faz insülin cevabında %130 artış olur. Normal glukoz toleransı olan ve obez olmayan gebe kadınlarda ise gebelik ilerledikçe aynı miktardaki glukoz uyarımıyla insülin cevabında %200-250 artış görülmektedir (25). Bu durumun obez gebe kadınlarda kronik insülin direncine sekonder olarak relatif bir insülin sekresyonu azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (32). Gebeliğin 3. trimesterinde obez gebe kadınlarda periferik ve hepatik insülin rezistansı (IR) gelişir. Gebelikte ortaya çıkan bu fizyolojik durum besinlerin gelişmekte olan fetusa yeterli geçişini sağlamak için düzenlenmiştir (33).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile maksimum bir satürasyona ulaşmaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Bu geçişten sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi vardır. En önemli rolü üstlenen ise sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal mambranlarda bulunan Glukoz Transporter 1 (GLUT 1)' dir. Bazal membranlarda bulunan GLUT 1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamak olarak görev yapmaktadır (34, 35). İnsülin büyük bir polipeptid olup fetusa taşınmamaktadır. Besinlerin anneden fetusa geçişinde plasenta önemli bir role sahip olup sentezlediği hormonlar ile annenin metabolik yakıtlarının kullanımının düzenlenmesine de katkıda bulunmaktadır. Human koryonik somatomammotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen majör polipeptitlerden biri olup gebelik sırasında maternal insülin sekresyonuna neden olarak fetusa glukoz alınması işlemini düzenlemektedir. Ayrıca HCS, gebeliğin 2. yarısında hızlanmış fetal büyüme sürecinde yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi de uyarmaktadır (36, 37).

Hiperinsülinemiye rağmen gebelikte hiperglisemik bir durum görüldüğü için normal gebelik diyabetojenik olarak karakterize edilmiştir (38). Sonuç olarak gebeliğin diyabete yatkın bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu durumun nedenleri şöyle sıralanabilir (39).

- Gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonu değişmektedir.
- Langerhans adacık hormon oranı (glukagon/insülin) değişmektedir.
- Plasental hormonların aktiviteleri (HPL, PRL, HCS, insülinaz) insülin direncini artırır ve bu etki gebelik yaşı büyüdükçe artmaktadır.
- Periferik dokuların insüline duyarlılığı azalmaktadır.
- Proinsülin salgısı artmaktadır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus

İlk kez gebelik döneminde başlayan veya farkedilen, gebelik sonrası devam edip etmediğinden ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığından bağımsız olarak tespit edilen glukoz intoleransına GDM denir (40, 41, 42). Tanınmayan glukoz intoleransının gebelikten önce veya gebelikte birlikte başlayabilme olasılığı vardır (43). Tüm gebeliklerin %7' si GDM ile komplike olurken, bu oran incelenen populasyon ve kullanılan testlere bağılı olarak %1-14 arasında değişebilmektedir (16, 44, 45). Bu oran ADA tarafından %2,4 ve WHO tarafından %7,2 olarak bildirilmiştir (45).

Gestasyonel diyabeti olan gebelerin %90' ında gebelik öncesinde de varolan bir insülin reseptör eksikliği veya karın bölgesine lokalize kilo alımı vardır. %10' unda ise insülin eksikliği mevcuttur ve bu gebeler daha sonra insülin bağımlı diyabet adaylarıdır. GDM' nin patofizyolojisi Tip 2 DM ile oldukça benzerdir. HPL insülin reseptörlerini bloke eder ve bu etki gebelik ilerledikçe artar. Glukoz metabolizmasını dengede tutmak amacıyla insülin salınımı artarken glukoz seviyeleri yüksek olmasına rağmen hasta açlık hisseder, iştahın artması kilo alımını hızlandırır. İnsülin salınımının artmasıyla insülin reseptörleri azalır, kısır bir döngü oluşur (17).

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Tarama ve Tanı Testleri

Herhangi bir zamanda alınan kan şekeri düzeyi 200 mg/dL' nin (11,1 mmol/L) üzerinde olan ve takip eden ölçümlerinde de bu değerleri doğrulanan hastalara veya açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dL' nin (7,0 mmol/L) üzerinde olan hastalara herhangi bir tarama veya tanı testi yapılmaksızın diyabet tanısı konulur (37, 46).

GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan veya saptanan çeşitli derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığından bağımsızdır. GDM, gebelik sırasında geçici olarak bozulmuş glukoz toleransı yanında, gebelikten önce varolan ancak tanı konulmamış DM ve glukoz intoleransını da kapsamaktadır. Ancak kan şekeri yüksekliği 24. gebelik haftasından önce saptanan GDM' li gebeliklerin sonuçları bilinen diyabetli gebeliklerin sonuçları ile benzerlikler göstermektedir (22). Bu nedenle erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı alan gebelere göre daha fazla risk altındadır (47).

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diyabet taramasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki gebelere mi yapılması gerektiği ve tarama yöntemleri halen tartışılmaktadır. Ancak son olarak kabul gören yaklaşım ilk antenatal vizitte risk değerlendirmesi yapılması ve belirlenen riske göre uygun tarama yaklaşımında bulunulmasıdır (16).

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

GDM üzerine 1998 yılında yapılan "Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Toplantısı" nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe grupları belirlenmiştir (11).

Yüksek riskli grup: Aşağıdaki kriterlerden biri veya daha fazlasının olması gebenin yüksek riskli grupta yer almasına neden olur. Bu gruba dahil olan gebelerde önerilen yöntem ilk antepartum vizitte değerlendirme yapılması; tanı konulamaz ise 24-28. gebelik haftaları arasında testin tekrar edilmesidir.

- Gebelik öncesinde ideal vücut ağırlığının % 110 daha fazlası olanlar veya erken erişkin dönemde kilo alma öyküsü olanlar.
- Ailede diyabet öyküsü (Özellikle 1. derece yakınlarında) olması.
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü.
- Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (İspanyol, Zenci, Güneydoğu Asya, Amerika yerlileri).
- Annenin doğduğunda iri bebek olması.

- Önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmuş olmak.
- Önceki gebeliklerde 4 kilogram ve üzeri bebek doğurma öyküsü.
- Polikistik over sendromu tanısı almış olmak.
- Gebelikte hipertansiyon, ikiz gebelik olması.
- Glukozüri varlığı (250 mg/dL' nin üzerindeki değerler).

Orta riskli grup: Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan gebeleri kapsamaktadır. Bu gruba dahil olan gebelerde önerilen yöntem 24-28. gebelik haftaları arasında tarama testi yapılmasıdır.

Düşük riskli grup: Aşağıdaki tüm kriterleri bulunduran gebe grubunu kapsamaktadır. Bu gruba dahil olan gebelere tarama testi gerekli görülmemektedir.

- 25 yaşından küçük olmak.
- Düşük riskli ırksal veya etnik gruba dahil olmak.
- Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsünün olmaması.
- Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması.
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmaması.
- Perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmamış olmak.
- Kötü obstetrik öykünün olmaması.
- Vücut kitle indeksi (Body mass index, BMI) 25 kg/m²' nin altında olması.

GDM ' de tarama programları iki şekilde yapılabilir:

- 1. Tek basamaklı tarama:** 50 gram glukoz tarama testi yapılmadan direkt 100 gram oral glukoz tolerans testi' nin uygulanmasıdır. Son olarak 1972 de bu tarama için 75 gram 2 saatlik oral glukoz tolerans testi önerilmiştir (41).
- 2. İki basamaklı tarama:** Önce 50 gram glukoz tarama testi yapılır, sonuç belirlenen eşik değerinin üzerinde ise 100 gram oral glukoz tolerans testi' ne geçilir.

50 gram glukoz tarama testi: Bu yöntemde son yemeğin zamanı veya günün herhangi bir saati olduğuna bakılmaksızın verilen 50 gram oral glukoz sonrası 1. saat sonunda plazma glukoz düzeyi ölçülür. Kan şekeri düzeyinin 140 mg/dL (7,8 mmol/L) veya üzerinde olması, GDM' li gebelerin %80' ini tanımaktadır. Eğer eşik değer olarak 130 mg/dL ve üzeri bir değer kullanılırsa tanınan GDM'li gebe kadınların oranı %90' lara çıkmaktadır (48). 50 gram glukoz tarama testi ile yapılan ilk çalışmalarda eşik değer, Somogy-Nelson yöntemine göre tam kanda 130 mg/dL olarak belirlenmiştir. Enzimatik yöntemlerin kullanılması ve tam kan yerine de plazma glukozu ölçümlerinin alınması ile eşik değerler değiştirilmesi gerekmiştir. Somogy-Nelson yöntemi ile glukoz dışında, ortalama 5 mg/dL diğer indirgeyici maddeler saptanmaktadır. Plazma glukoz değerleri tam kan değerlerinden %14 daha yüksektir (49). Bu veriler doğrultusunda yapılan ayarlamalar sonucunda kabul edilen eşik değer plazma glukozu için enzimatik yöntem ile 142 mg/dL' dir. ADA ve ACOG plazmada eşik değer olarak 140 mg/dL' yi önermektedir (16, 50).

100 gram oral glukoz tolerans testi: Bu testin yapılabilmesi için bazı koşullar gereklidir. Bu koşullar sağlandıktan sonra hastadan önce açlık olarak 0. saat plazma glukoz düzeyi bakılır. Daha sonra 100 gram glukozun oral alımı sonrasında 1. saat, 2. saat ve 3. saat plazma glukoz düzeyleri bakılır. GDM tanısı için sınır değerleri aşan en az iki değer saptanması gereklidir. Gerekli koşullar ise;

- 8-14 saatlik açlık olmalıdır.
- En az 3 gün öncesinde kısıtlanmamış karbonhidrat diyeti (≥ 150 gram/gün) alınmış olmalıdır.
- Sınırlanmamış fizik aktivite yapılmış olmalıdır.
- Test yapılırken gebe sigara içmemeli ve oturur pozisyonda olmalıdır.

100 gram OGTT tanı kriterleri ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından tanımlanmıştır (51). 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) bu değerleri yeniden düzenlemiş (52) ve 1982 yılında sınır değerleri Carpenter ve Coustan tarafından modifiye edilmiştir. Bu değerler NDDG' nin değerlerinden 5-10 mg/dL daha düşüktür (53). Son olarak 1998 yılında Dördüncü Uluslararası GDM toplantısında Carpenter ve Coustan değerlerinin kriter olarak alınması önerilmiştir (41, 54).

Tablo 4: 100 gram OGTT için Carpenter ve Coustan tarafından ve Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından tanımlanan eşik değerler

100 gram OGTT	Carpenter ve Coustan (ADA)		NDDG	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. saat	180	10,0	190	10,6
2. saat	155	8,6	165	9,2
3. saat	140	7,8	145	8,1

Tek değer yüksekliğinde test bir ay sonra tekrarlanmalıdır. Bir ay sonra tekrarlanan olguların %33,4' ünde bozuk glukoz toleransı saptanmaktadır (55, 56). Tek değer yüksekliği makrozomi riskini artırmaktadır. Fetal ultrasonografi yapılması (özellikle erken 3. trimesterde), asimetrik büyümeyi ve fetal makrozomiyi tesbit etmesi yönünden önerilmektedir (57).

75 gram oral glukoz tolerans testi: Bu testin uygulanması için gerekli koşullar 100 gram OGTT ile aynıdır. Bu test özellikle Amerika Birleşik Devletleri dışında kabul görmüştür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen bu testin başlıca eleştirilen yönü, gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler dikkate alınmaksızın gebe ve gebe olmayan popülasyonda aynı tanı eşiğinin alınmasıdır. Bu nedenle de 100 gram OGTT' ye göre daha fazla gebeye GDM tanısı konulduğu belirtilmektedir (58).

Tablo 5: 75 gram OGTT için Amerikan Diyabet Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan eşik değerler

75 gram OGTT	Amerikan Diyabet Derneği (2004)	Dünya Sağlık Örgütü (1994)	
		Bozuk glukoz toleransı	Diyabet
	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Açlık	95	-	140
1. saat	180	-	-
2. saat	155	140	200

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Anneye Ait Riskler

GDM' li gebelerde normal gebelere göre erken dönemde bazı risklerde artış görülür.

- Sezaryen riski yaklaşık %30 oranında artmıştır.
- Polihidramniyoz ve erken doğum riski artmıştır.
- Preeklampsi riski yaklaşık %20-30 oranında artmıştır. Çünkü gebelikte indüklenen hipertansiyon insülin direncinin klinik bir yansımasıdır. Gebelikte insülin direnci fizyolojik olarak artmaktadır. Metabolik sendromda görülen hiperürisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar preeklampside de görülmektedir (59, 60).

GDM' li gebelerde normal gebelere göre uzun dönemde de bazı risklerde artış görülür. Bir çok vakada GDM doğumdan sonra kaybolmakta ancak diğer gebeliklerde tekrarlamakta ve bu genelde erken dönemde olmaktadır. GDM' li kadınlar diyabet açısından ömür boyu risk altındadırlar. Gebelikten sonraki ilk 5-10 yılda risk normal gebeliklerde %10 iken GDM' lilerde bu oran %30' dur (61). Eğer GDM'li bir gebede aşağıdaki kriterler mevcutsa Tip 2 DM gelişme riski %50' lere ulaşmaktadır (62, 63, 64).

- Açlık hiperglisemisinin olması
- 24. haftadan önce GDM tanısı almış olması
- Gebelikte insülin ihtiyacı olması
- Obezite ve postpartum dönemde aşırı kilo almış olması
- Ailede Tip 2 DM öyküsünün olması
- Tip 2 DM prevalansı yüksek etnik gruba mensup olması
- Postpartum 6. haftada glukoz intoleransı göstermesi; Bu kritere sahip gebeler en yüksek riske sahiptirler ve bu gebelerde 5 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %80' dir.

Önemli bir grupta doğumdan sonra Tip 1 DM gelişen gebelerdir (yaklaşık olarak %5-10) (65). Bazı çalışmalarda, beta hücre otoantijeni glutamik asit dekarboksilaz' a karşı antikor varlığının 10 yıl ve daha sonra gelişebilecek Tip 1

DM' nin tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu hastalar gebelikle ortaya çıkan ve yavaş gelişen Tip 1 DM' ye sahip olabilirler (66, 67).

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Bebeğe Ait Riskler

GDM' li anneden doğan bebeklerde normal bebeklere göre erken dönemde bazı risklerde artış görülür (42, 68, 69).

- Makrozomi
- Hiperbilirubinemi
- Hipoglisemi
- Respiratuar Distress Sendromu (RDS)
- Hipokalsemi
- Kardiyomiyopati
- Polisitemi
- Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT)
- Doğum travmaları (Omuz distosisine bağlı en sık brakial pleksus travması ve klavikula kırığı olur. Ayrıca fasial sinir zedelenmesi ve sefal hematom da sıktır.

Makrozomi pregestasyonel ve gestasyonel diyabetik gebelerde görülen en sık komplikasyondur. Fetal büyüme hızı özellikle gebeliğin ikinci yarısında artmaktadır. Maternal hiperglisemi (özellikle tokluk hiperglisemisi) ile maternal dolaşımdan fetüse doğru artmış bir glukoz ve aminoasit transportu olur. Bu durum fetal hiperinsülinemiye yol açar ve fetal büyüme tetiklenir. Makrozomi beyin dışında bir çok organı etkiler. Makrozomi tanısı için hala üzerinde anlaşılan bir kriter olmamakla birlikte bugün için sık kullanılan bebek ağırlığının gebelik yaşına göre >%90 persentilin üzerinde olmasına dayanan ve gebelik yaşına göre büyük (Large of Gestational Age = LGA) terimidir. Ancak doğum ağırlığı olarak 4000 gram' ın üzerinde makrozomik olarak değerlendirilmektedir (70). GDM' li bir annede hiperglisemi, ileri anne yaşı, multiparite, aşırı obezite varsa tedaviye rağmen %17,9 oranında makrozomi görülmektedir (71). Hiperglisemili kadınlarda 2. ve 3. trimesterde yapılan sıkı glukoz kontrolü LGA riskini azaltabilir. Uygun diyet alan ve kendi kendine kan şekeri izlemi yaparak

diyet ile hedeflenen kan şekeri düzeyine ulaşılamayınca insülin tedavisi başlanan olgularda makrozomi %18'lerden %7' lere düşürülebilmektedir. 50 gram glukoz tarama testi sonrası 1. saat serum glukoz düzeyi 140 mg/dL' nin üzerinde olan ve tedavi almamış olgularda ise makrozomi riski %25-30' dur. Açlık kan glukozu 90 mg/dL' nin altı ve 1. saat tokluk kan glukozu 120 mg/dL' nin altı olan gebelerde makrozomi riski minimaldir (72). GDM' li gebelerin LGA bebekleri normal gebelerin LGA' lı bebeklerinden antropometrik olarak farklıdır. Bu bebeklerin omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Bu durum omuz distosisi ve buna bağlı olarak brakial pleksus yaralanmaları, klavikula kırığı riskini artırır. Ayrıca bu bebeklerde zor doğuma bağlı olarak sefal hematom ve fasial sinir zedelenmeleri de sıktır (73). Yine sezaryen doğumla sonuçlanan sefalopelvik uygunsuzluk da daha sık görülür. Makrozomi neonatal hipoglisemi başta olmak üzere GDM' li anne bebeklerinde görülen diğer metabolik komplikasyonlarla da yakından ilişkilidir. Bu bebeklerde terme yakın açıklanamayan intrauterin ölüm ve ventrikül disfonksiyonuna yol açan asimetrik septal hipertrofi daha sık görülmektedir (74).

GDM' li anneden doğan bebeklerde normal bebeklere göre uzun dönemde de bazı risklerde artış görülür. Adolesan ya da genç erişkin dönemde bu bebeklerde Tip 2 DM gelişme riski artmıştır (75, 76). Yine yapılan bir çalışmada GDM' li annelerin çocuklarında 10-14 yaşlarında DM gelişme riski diyabetik olmayan annelerin çocukları ile karşılaştırıldığında 20 kat yüksek bulunmuştur (77).

Tablo 6: Diyabetik gebelerde perinatal morbidite oranları (17)

Morbidite	GDM (%)	Tip 1 DM (%)	Tip 2 DM (%)
Hiperbilirubinemi	29	55	44
Hipoglisemi	9	29	24
RDS	3	8	4
YDGT	2	3	4
Hipokalsemi	1	4	1
Kardiyomiyopati	1	2	1
Polisitemi	1	3	3

Gestasyonel Diabetes Mellitus' lu Gebenin Obstetrik İzlemi

Bu gebeliklerde bebeğin ve annenin morbiditesinin arttığı bilindiğinden doğum öncesi takibin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu gebeler bazı komplikasyonlar açısından normal gebelere göre daha fazla risk taşımaktadır, bu komplikasyonların bilinmesi bu gebelerin takibinde oldukça faydalı olacaktır.

Bu gebelerde asemptomatik bakteriüri görülme sıklığı normal gebelere göre üç kat daha fazladır. Bu nedenle bu gebelerde idrar kültürü yapılması ve eğer üreme tesbit edilirse tedavi edilmesi mutlaka gereklidir. Yine tedavi sonrası idrar kültürü ile tedavinin etkinliği kontrol edilmeli ve belirli aralıklarla bu izlem tekrarlanmalıdır (17).

GDM' li kadınlarda artmış hipertansif hastalık riski de normal gebelere göre daha fazladır. Özellikle gebeliğin ikinci yarısında kan basıncı, kilo alımı ve idrarda protein atılımının dikkatle takibi gereklidir. İdrarda proteinüri 24 saatlik idrarda bakılmalı ve gerekirse tekrar edilmelidir. Gebeler ödem oluşumu açısından da yakın takip edilmeli ve ödem görülürse glukoz kontrolü ve yatak istirahatine dikkat edilmelidir (78, 79).

İntrauterin ölüm de GDM' li gebeliklerin önemli bir komplikasyonu olup özellikle tedavi edilmeyen GDM' li gebeliklerde sıklığı fazladır. Bu gebeliklerde intrauterin ölümü azaltmak amacıyla fetal hareketlerin anne tarafından izlenmesi ve fetal kardiyotokografi önerilmektedir. Eğer fetal hareketlerde bir azalma tespit edilirse veya non-stress test (NST) non-reaktif bir patern gösterecek olursa biyofizik profil yapılmalıdır. NST yapılma sıklığı GDM' nin kontrol altında olup olmadığına ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığına göre değişmektedir. Kan şekeri regüle olmayan, vasküler hastalığı olan ve sigara kullanan bir gebede NST izlemine 32. haftada başlanır ve sıklığı haftada iki kezdir. Kan şekeri regüle olan ancak insülin kullanan bir gebede NST izlemine yine 32. haftada başlanır ancak 32-36. haftalar arası haftada bir kez, daha sonra haftada iki kez önerilir ve bereberinde ultrasonografi ile amniyon sıvı miktarı bakılır. Diyetle regüle GDM' de ise NST izlemlerine 36. haftada başlanır (80, 81).

GDM' li anne bebeklerinin normal bebeklere göre matüriteye geç ulaşıyor olmaları ve daha fazla RDS riski taşıyor olmaları nedeniyle bu gebelerde doğumun zamanlanması konusu tartışmalıdır. Bu riskler hipergliseminin kontrol

düzeyi ile yakından ilişkilidir. Glisemi kontrolü iyi sağlanan gebeliklerde RDS riski 38,5. haftada diyabetik olmayan gebelerinkine eşitlenmektedir (82).

GDM' li gebelerde preterm eylem riski de artmıştır. Bu gebelerde tokolitik ajan olarak, betamimetikler glukoz düzeylerini yükselteceğinden ilk seçenek magnezyum sülfat olmalıdır.

Yine bu gebelerde doğum şekli ve zamanının belirlenmesinde, ek bir risk yoksa, hiperglisemi kontrol altında ve fetal gelişim normal ise doğum eyleminin spontan gelişmesi beklenebilir. Yapılan bir çalışmada komplike olmayan GDM olgularında 40. haftadan önce elektif indüksiyondan kaçınılması ve spontan doğumun beklenmesi gerektiği savunulmuştur (83). 40. haftadan sonra indüklenmeyen gebelikler çok dikkatli ve sık aralıklarla takip edilmelidir. Vasküler hastalığı olanlarda eğer hipertansiyon kötüleşirse veya fetal büyüme geriliği varsa termden önce doğurtulmalıdır. GDM tek başına sezaryen veya 38. haftadan önce doğurtulma endikasyonu değildir (16). 38. haftadan sonra sezaryen oranında azalma olmaksızın fetal makrozomi riskinde artış vardır. Kan şekeri regüle edilemeyen ve makrozomisi olan gebeliklerde 38. haftada doğum indüksiyonu düşünülebilir (17). Sezaryen eğer ciddi makrozomi şüphesi varsa veya serviks prostaglandinlere cevap vermediyse uygulanır. Bu gebelerde sezaryenle doğum artmış maternal morbidite ve mortalite, yüksek maliyet gibi faktörleri beraberinde getirir de travmatik doğum riskini azaltacağından tercih edilir. GDM' li anne bebeklerindeki fetal büyüme orantısızdır, gövde ve omuzlar kafaya göre daha fazla gelişir. Bu durum omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanmaları riskini artırmaktadır. ACOG 4500 gram' ın üzerindeki gebeliklerde artmış kalıcı brakial pleksus riski olduğundan bu gebelerde sezaryen ile doğumu önermektedir (50). Doğum sırasında gebenin hiperglisemik olması engellenmelidir. Çünkü ortaya çıkan hiperglisemi, yenidoğanda hipoglisemi riskini artırabilir. Ayrıca laktat birikimi ve pH' da düşme, fetal asidoza yol açabilir. Doğum sırasında arzu edilen kan şekeri düzeyleri plazmada 80-120 mg/dL (4,4-6,7 mmol/L) veya kapiller kanda 70-110 mg/dL' dir (3,9-6,1 mmol/L). Gebelik sırasında insülin tedavisi olsa bile doğum esnasında gestasyonel diyabetli gebenin insülin ihtiyacı nadirdir. Bu nedenle spontan doğumun veya eylem indüksiyonunun başlamasından itibaren, kan şekeri düzeylerine göre gerekirse insülin enjeksiyonu veya infüzyonu yapılmalıdır. Elektif olarak sezaryen

planlanan gebede kan şekeri düzeyleri istenilen sınırların üzerinde olmadığı sürece insülin uygulaması o sabah kesilmelidir (41).

Tablo 7: Doğum sırasındaki kan şekeri değerlerine göre önerilen insülin ve sıvı miktarları (84)

Kan şekeri (mg/dL)	İnsülin (ünite/saat)	Sıvı (ml/saat)
< 70	Yok	Yok
71-90	0,5	5
91-110	1	10
111-130	2	20
131-150	3	30
151-170	4	40
171-190	5	50
> 190	İdrar ketonu bakınız	İdrar ketonu bakınız

Doğumdan sonra GDM' li kadınların büyük çoğunluğunda glukoz intoleransı normale dönmektedir. Doğumu takiben en az 6 hafta sonra annenin glisemik durumu 75 gram OGTT ile tekrar değerlendirilmelidir. Eğer postpartum glukoz seviyeleri normal ise her üç yılda bir test tekrarlanmalıdır. Postpartum dönemde glukoz toleransı bozuk veya açlık kan şekeri düzeyleri yüksek olan hastalarda yıllık kontroller yapılmalı, yoğun bir diyet programı verilmeli ve hastaya uygun bireysel bir egzersiz programı uygulanmalıdır. Ayrıca hastaya insülin direncini artırarak glukoz toleransını bozabilecek olan tiazid grubu diüretikler, nikotinic asit ve kortikosteroidler' den özellikle gerekli endikasyonlar dışında kaçınılmalıdır. Eğer başka bir gebelik planlanıyorsa en uygun kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra gebe kalınmalıdır (85, 86, 87).

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Tedavi Seçenekleri

GDM' de tedavinin esas amacı tüm gebe kadınların kan şekeri düzeylerini gebelik için normal kabul edilen sınır değerler arasında tutabilmektir. Tek başına açlık kan şekerlerinin normal olması yeterli değildir. Tokluk kan şekerleri de normal kabul edilen değerlerde tutulmalıdır. Çünkü fetal makrozomi

gelişmesinde tokluk hiperglisemisinin, açlık hiperglisemisine oranla daha fazla etkili olduğu bilinmektedir (88, 89).

Gestasyonel diyabet tedavisi diyet, egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisini kapsar. Diyet ve egzersiz başlangıç tedavisidir, bu tedavi ile istenilen kan şekeri düzeyleri elde edilemeyen hastalarda insülin tedavisine geçilir.

Diyet: GDM' li gebelerde tedavinin temelini oluşturur. Maternal boy ve kiloya göre tedavi bireysel olarak planlanmalıdır. Vakaların en az yarısında sadece diyet ile kan şekeri düzeyleri hedeflenen sınırlarda tutulabilmektedir. Hastanın kendi yaptığı kan şekeri ölçümlerine göre tedavi dönem dönem yeniden gözden geçirilmelidir. Obezite, GDM' den bağımsız olarak fetal büyümeyi artırabilir ve glukoz intoleransını kötüleştirir. Obez hastalarda düşük kalorili diyetler ketonemi ve ketonüriye neden olabilir. Bu hastalarda (BMI>30 kg/m²) %30-33' lük kalori kısıtlamasının (20-25 kcal/kg/gün) ketonüriyi artırmadan hiperglisemi ve trigliserid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (72).

İdeal bir diyet;

- Gebeliğin ihtiyaçlarına cevap verecek yeterli kaloriyi içermeli
- Tokluk hiperglisemisine neden olmamalı
- Ketonüriye neden olmamalı
- Gebenin uygun aralıkta kilo alımını sağlamalı
- Hedef kan glukoz seviyelerini sağlayabilmelidir.

Uygulanan diyetteki kalori dağılımı; %40 karbonhidrat, %20 protein ve %40 yağ içerecek şekilde ayarlanmalıdır. Bu kalori dağılımı ile GDM' li kadınların %75-80' inde normal kan şekeri düzeyleri elde edildiği bildirilmiştir. Kalori gereksiniminin %35-40' ının karbonhidratlardan oluşacak şekilde kısıtlanması ile maternal glukoz seviyelerinin düştüğü ve maternal-fetal sonuçların iyileştiği gösterilmiştir (90, 91, 92). Pik postprandiyal glukoz yanıtının direkt olarak alınan besinin karbonhidrat içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91, 93).

Tablo 8: İdeal vücut ağırlığı yüzdesine göre alınması gereken kalori miktarları

İdeal vücut ağırlığı	Alınması gereken kalori
<%80	40 kcal/kg/gün
%80-120	30 kcal/kg/gün
%120-150	24 kcal/kg/gün
>%150	12-15 kcal/kg/gün

Tablo 9: BMI değerlerine göre önerilen kilo alım miktarları (58)

Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Önerilen kilo alımı (kg)
<19,8	12,4-18
19,8-24	11,5-16
>24	7-11,5

Egzersiz: Aslında egzersiz tüm gebelere tavsiye edilmektedir. Egzersiz insüline olan periferik direnci azaltıp, reseptörlere insülin bağlanması ve affinitesini artırarak glukoz kullanımını artırmaktadır. Ayrıca dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini de düşürmektedir. Böylece maternal glukoz seviyeleri düşmektedir (94). Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler ya da yürüyüş fetal stres' e neden olmayan en uygun egzersizlerdir, sırt üstü yatar pozisyondaki ve supin pozisyondaki egzersizler, uterusun Vena Cava Inferior üzerine bası yaparak kardiyak out-put' un düşmesine neden olabileceği için önerilmemektedir (91). Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisi alan gebelerde, yalnız diyet tedavisi alan gebelere oranla daha düşük glukoz seviyeleri tesbit edilmiştir (95). Egzersizin glukoz seviyesine etkisi yaklaşık 4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Hipertansiyon, erken membran rüptürü, preterm eylem tehditi, 2. ya da 3. trimester kanamaları, servikal yetmezlik, intrauterin büyüme geriliği egzersiz için kontrendikasyonlar olarak sayılmaktadır (96).

İnsülin Tedavisi: GDM tedavisinde kullanımı herkes tarafından kabul edilen, perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltan başlıca farmakolojik ajan

insülin' dir. İnsülin tedavisine geçişte maternal kan glukoz düzeyleri başlıca belirleyici faktördür. İnsülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki hedefler fetal makrozomi başta olmak üzere neonatal komplikasyonların önlenmesidir. İnsülin yüksek molekül ağırlığına bağlı olarak plasentayı geçemez ve fetal hiperinsülinemiye neden olmaz, ancak anti-insülin antikoru oluşabilir. Tedavide insan insülini kullanılır. Burada amaç transplasental yolla geçebilecek anti-insülin antikoru miktarını azaltarak gelecekte ortaya çıkabilecek alerjik reaksiyonları engellemektir (96).

Tablo 10: ADA ve ACOG tarafından önerilen insülin tedavisine geçerken kullanılacak kan şekeri düzeyleri ve kullanılacak insülin tipleri (16, 50)

Değerler	ADA (2004)	ACOG (2001)
Açlık kan şekeri	>105 mg/dL	>95 mg/dL
1. saat tokluk kan şekeri	>155 mg/dL	>140 mg/dL
2. saat tokluk kan şekeri	>130 mg/dL	>120 mg/dL
İnsülin tipi	İnsan	Hiçbir ins. rejimi üstün değil

Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda eğer açlık hiperglisemisi mevcut, postprandiyal hiperglisemi yoksa yatmadan önce 0,2 ünite/kg/gün dozunda Neutral Protamin Hagedorn (NPH) ile tedaviye başlanır. Eğer postprandiyal glukoz düzeyleri yüksek ise yemeklerden önce yemekteki karbonhidrat miktarının her 10 gram' ı için 1 ünite kısa etkili (kristalize) insülin olacak şekilde tedaviye başlanır. Eğer hem açlık hem de postprandiyal glukoz düzeyleri yüksekse o zaman günde 4 kez insülin enjeksiyonunu kapsayan protokole geçilir (97).

İnsülin gereksinimi hesaplanırken vücut ağırlığı ve bulunulan gebelik haftası dikkate alınır. Buna göre 18-26. gebelik haftaları arasında bulunan bir gebenin insülin ihtiyacı 0,8 ünite/kg/gün, 26-30. gebelik haftaları arasında bulunan bir gebenin insülin ihtiyacı 0,9 ünite/kg/gün iken 36-40. gebelik haftaları arasında bulunan bir gebenin insülin ihtiyacı 1,0 ünite/kg/gün' dür. Eğer hasta morbid obez ise bu doz 1,5-2 ünite/kg/gün' e kadar çıkabilir (98).

NPH insülinler akşam yemeğinden önce uygulanmamalıdır. Çünkü bu insülinlerin pik etkisi gece 02:00-03:00 saatleri arasında ortaya çıkarak hastalarda ciddi hipoglisemi ataklarının yaşanmasına neden olabilirler (98).

Oral antidiyabetik ajanlar eskiden konjenital malformasyonlara neden oldukları için kullanılmazken son yıllarda sulfonilüre grubundan olan gliburide' nin plasentayı geçmediği ve fetüs açısından güvenilir olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak halen gebelerde kullanımı için çalışmalar yeterli olmayıp daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (99). Biguanidler ise fetal pankreas beta hücrelerini insülin üretimi için uyarmadıklarından dolayı neonatal hiperinsülinemiye yol açmazlar. Metformin plasentayı geçer ancak plasental glukoz alımı, transferi ve fetal glukoz seviyeleri üzerine hiçbir etkisi yoktur (100).

Gestasyonel Diabetes Mellitus' da Tedavinin İzlemi

Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde, kahvaltı ve akşam yemeğinden önce ve yemeklerden 1 saat sonra olmak üzere toplam 4 kez kan şekeri kontrolü önerilmektedir. İnsülin kullanan gebelerde ise üç ana öğünden önce ve yemeklerden 1 saat sonra olmak üzere toplam 6 kez kan şekeri kontrolü önerilmektedir (101).

Hastanın evde kendi kan şekerini glukometre ile izlemesi tercih edilmelidir. Kan şekeri takipleri açlık veya yemek öncesi değerler ile sınırlı kalmamalıdır. Çünkü postprandiyal glukoz düzeyleri ile fetal komplikasyonlar özellikle de makrozomi gelişiminin yakın bir ilişkisi olduğu bilinmektedir (102,103).

Erken üçüncü trimesterde ultrasonografik biyometrik ölçümler özellikle de abdominal çevre ölçümleri ile fetusun maternal insülin tedavisinden fayda görüp görmediği değerlendirilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gebe Polikliniği'ne 01 Ocak 2006-01 Ocak 2007 tarihleri arasında başvuran ve 24-28. gebelik haftaları arasında olan, bu tarihten sonra düzenli takipleri yapılan ve doğumları da hastanemizde gerçekleştirilen gebeler bu çalışmaya dahil edildi. Belirlenen gebelik haftaları arasında başvuran 700 gebe ile çalışmaya başlandı. Çalışmaya devam edebilmek için gereken kriterler ve çalışmadan dışlanma kriterleri göz önüne alındığında 300 gebe ile çalışma sonuçlandırıldı. Çoğul gebelikler, bilinen diyabeti olanlar, önceki gebeliklerinde GDM veya makrozomik bebek doğurma öyküsü olanlar, takiplerinde intrauterin ex fetus doğuranlar, gestasyonel veya kronik hipertansiyonu olanlar, gebelik takibini bırakanlar ve doğumunu hastanemiz dışında gerçekleştirenler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak gerekli onay alındı.

Gebelik haftaları, 20. gebelik haftasından önce yapılmış olan ultrasonografi ile belirlendi. Hastaların yaş, gravide, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları, önceki gebeliklerinde GDM veya makrozomik bebek öyküsü, kronik hastalık öyküsü sorgulanarak kaydedildi. Gravide sorgulanırken ilk gebelikler nullipar, 2-4 arasında gebelik sayısı olanlar multipar ve 4' ün üzerinde gebelik sayısı olanlar grandmultipar olarak kabul edildi. Ayrıca ilk başvuru esnasında hastaların kendilerinden alınan bilgiler doğrultusunda gebelik öncesi BMI' leri (kg/m^2) ve 50 gram GTT esnasındaki kilogramları bakılarak bu dönemdeki BMI' leri hesaplanarak kaydedildi. BMI şu formüle göre hesaplandı.

$$\text{Vücut kitle indeksi (BMI)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)} = \text{kg/m}^2$$

Çalışmamız kapsamında tüm gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gram glukoz tarama testi (GTT) yapıldı. Gebenin aç veya tok oluşuna bakılmaksızın 50 gram toz glukoz 250 cc su içinde çözülerek gebeye içirildi. Glukoz solüsyonu içirildikten 1 saat sonra venöz serum glukoz düzeyi ölçüldü. Eşik değer olarak 140 mg/dL (7,8 mmol/L) alındı. 1. saat değerleri 140 mg/dL ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. Bu gebelere 3 günlük standart diyet (en az 250 gram karbonhidrat içeren diyet) sonrasında 8-14 saat' lik açlığı takiben 100 gram OGTT yapıldı. Bu test sırasında önce gebeden açlık venöz kan örneği alındı, daha sonra 100 gram toz glukoz 250 cc su içinde çözülerek gebeye içirildi. Glukoz solüsyonu içirildikten 1. saat, 2. saat ve 3. saat sonrasında venöz kan örnekleri alındı. Ölçülen bu değerler Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, 140 mg/dL) değerlendirilerek iki veya daha fazla yüksek değer tesbit edilen gebeler GDM kabul edildi. Ayrıca 50 gram GTT sonucu 200 mg/dL ve üzerinde ölçülen gebeler de direkt GDM kabul edildi. Plazma glukoz düzeyleri heksokinaz yöntemi ile Olympus otoanalizatör (Olympus Diagnostica GmbH-Irish Branch-Lismeehan) cihazında ölçüldü. Gebeler GTT ve OGTT sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 (n: 100), GTT sonucu normal olarak değerlendirilen grup yani normal grup, Grup 2 (n: 100) GTT sonucu yüksek ancak OGTT sonucu normal olarak değerlendirilen grup yani Anormal Glukoz Tarama Testi (AGTT) grubu; Grup 3 (n: 100) ise, GTT sonucu ve OGTT sonucu yüksek değerlendirilen grup yani GDM grubu oldu.

Grup 1' de yer alan gebelere herhangi bir tedavi verilmedi. Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelere ise gebelik öncesi ideal kilolarına göre diyetisyen tarafından 25-35 kcal/kg/gün ve 3 ana, 3 ara öğün olacak şekilde uygun diyet planlandı. Her üç gruptaki gebelere herhangi bir diyet, egzersiz veya insülin tedavisi uygulanmadan önce, açlık ve yemek sonrası 2. saat tokluk kan şekerlerini değerlendirmek üzere 1 gün süre ile günde 8 kez (07:00, 09:00, 13:00, 15:00, 19:00, 21:00, 24:00, 03:00) kan şekeri ölçümleri yapılarak kaydedildi. Bu değerlerin ortalaması alınarak gebelerin tedavi öncesi kan şekeri profili çıkarıldı. Aynı işlem doğum sonrasında ilk 24 saat içinde de tekrarlanarak

gebelerin postpartum kan şekeri profili çıkarıldı. Doğum sonrasında hemen insülin ihtiyacı gösteren gebeler, kan şekeri değerlerine insülinle müdahale edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Takiplerinde uygun diyet ve egzersizle rağmen açlık kan şekeri 95 mg/dL' nin (5,3 mmol/L), 2. saat tokluk kan şekeri 120 mg/dL' nin (6,7 mmol/L) üzerinde değerleri bulunan gebelere insülin tedavisi başlandı. İnsülin tedavisi üç doz halinde üç ana öğün öncesinde hızlı etkili lispro insülin ve yatarken yapılan bir doz NPH olarak ayarlandı.

Her üç grup; beslenme, egzersiz, kapiller kan glukoz ölçümü ve hipoglisemi konusunda kadın doğum uzmanı, endokrinolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşan bir grup tarafından eğitildi. Her gebeye kan şekeri ölçüm cihazı temin edilerek evlerinde kan şekeri ölçümü yapmaları sağlandı. Tedavi ile açlık kan şekeri değerinin 95 mg/dL ve altında tutulması, 2. saat tokluk kan şekeri değerinin ise 120 mg/dL ve altında tutulması hedeflendi. Yine gece boyunca kan şekeri değerinin 60 mg/dL (3,3 mmol/L) ve üzerinde olması, ortalamada ise 100 mg/dL (5,5 mmol/L) düzeyinde tutulması hedeflendi.

Fetal sağlık durumu; klinik izlem, NST ve ayrıntılı ultrasonografik ölçümler ile tesbit edilen; tahmini fetal ağırlık, polihidramniyoz ve diğer anomaliler yönünden değerlendirilerek takip edildi. Çalışmanın başladığı 24. haftadan itibaren gebeler herhangi bir anormallik olmadığı sürece gebeliğin 40. haftasına kadar iki haftada bir ultrasonografi, NST ve klinik muayene ile izlendi. Eşlik eden makrozomik fetus veya geçirilmiş sezaryen öyküsü olan gebelerde elektif sezaryen planlandı. Makrozomi nedenli sezaryen, perineal laserasyon ve preeklampsi maternal komplikasyonlar olarak belirlendi.

Doğum sırasında tüm gebelere intrapartum elektronik fetal monitörizasyon uygulandı. Tüm bebeklerin doğum ağırlığı, 5. dakika apgar skorları, umbilikal arter kan pH değeri ve baz açığı, kan şekeri değerleri ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış endikasyonları kaydedildi. Doğum ağırlığı 4000 gram ve üzerinde olan bebekler makrozomik kabul edildi. 5. dakika apgar skoru <7, umbilikal arter kan pH değeri ≤7,10 ve baz açığı ≤-12 olan değerler fetal hipoksi olarak kabul edildi. Tüm yenidoğanlardan kordon kan şekeri yanında, doğumdan sonra 1. saat, 2. saat ve 4. saat' lerde kan şekeri ölçümleri yapılarak kaydedildi. Eğer iki ardışık kan şekeri değeri ≤35 mg/dL ölçülmüşse neonatal hipoglisemi kabul edildi.

İstatiksel Değerlendirme

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 (Chicago, IL, USA) programına girilerek değerlendirildi. Veriler Aritmetik ortalama±Standart sapma (Standard deviation, SD) olarak ifade edildi. İgili grup karşılaştırmalarında Independent Samples t Test kullanıldı. P değerinin 0,05' in altında olduğu değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grupları tüm kriterleri karşılayan 50 gram GTT' si normal 100 gebe (Grup 1), AGTT' li 100 gebe (Grup 2) ve GDM' li 100 gebe (Grup 3) olmak üzere toplam 300 gebeden oluştu.

Çalışma sonucunda AGTT görülme sıklığı %17,42, GDM görülme sıklığı ise %14,57 olarak saptandı.

Her üç grup yaş yönünden karşılaştırıldığında p değeri 0,226 idi.

Grup 1' deki gebelerin 32' si (%32) nullipar, 56' sı (%56) multipar ve 12' si (%12) grandmultipar, Grup 2' deki gebelerin 29' u (%29) nullipar, 57' si (%57) multipar ve 14' ü (%14) grandmultipar, Grup 3' deki gebelerin ise 24' ü (%24) nullipar, 59' u (%59) multipar ve 17' si (%17) grandmultipar idi. Her üç grup gravide yönünden karşılaştırıldığında p değeri >0,05 bulundu.

Grup 1' de parite sayıları 0-7, abortus sayıları 0-2, yaşayan çocuk sayıları 0-6, Grup 2' de parite sayıları 0-6, abortus sayıları 0-2, yaşayan çocuk sayıları 0-6, Grup 3' de parite sayıları 0-5, abortus sayıları 0-3 ve yaşayan çocuk sayıları 0-5 aralığında idi.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin demografik verilerinin (yaş: ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek, gravide: nullipar-multipar-grandmultipar, parite: en düşük-en yüksek, abortus: en düşük-en yüksek ve yaşayan çocuk sayıları: en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11: Demografik verilerin dağılımı

Demografik veriler	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Yaş*	28,02±5,29 (21-39)	29,41±4,90 (20-42)	29,41±5,14 (18-45)
Gravide			
Nullipar(n: 85)	32	29	24
Multipar(n:172)	56	57	59
Grandmultipar(n: 43)	12	14	17
Parite	0-7	0-6	0-5
Abortus	0-2	0-2	0-3
Yaşayan	0-6	0-6	0-5

*Grup 1-2: p> 0,05, Grup 1-3: p>0,05, Grup 2-3: p>0,05

Her üç grubun gebelik öncesi ve 50 gram GTT sırasında hesaplanan BMI ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Her üç grup gebelik öncesi BMI ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,001, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,001, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,303 idi.

Her üç grup 50 gram GTT sırasındaki BMI ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında ise; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,001, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,001, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,948 olarak bulundu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin gebelik öncesi ve 50 gram GTT sırasındaki BMI ortalama değerlerinin (ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12: Gebelik öncesi ve 50 gram GTT sırasındaki BMI ortalama değerlerinin dağılımı

BMI	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Gebelik öncesi*	22,82±2,05 (19-27)	24,58±3,02 (20-32)	24,98±3,18 (21-33)
GTT sırasında**	24,58±2,38 (21-29)	28,83±3,56 (23-37)	28,87±3,70 (23-39)

*Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p> 0,05

**Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p> 0,05

Her üç gruba uygulanan 50 gram GTT sonrasında elde edilen kan şekeri ve insülin ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Her üç grup 50 gram GTT sonrası 1. saat kan şekeri ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,001, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,001, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,001 idi.

Her üç grup 50 gram GTT sonrası 1. saat insülin ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında ise; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,018, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,001, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,151 olarak bulundu.

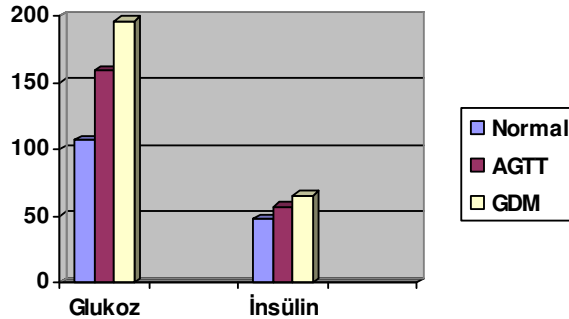
Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin 50 gram GTT sonrasında elde edilen 1. saat kan şekeri (mg/dL) ve insülin (μ U/mL) ortalama değerlerinin (ortalama \pm standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 13' de, grafiksel dağılımı ise Grafik 1' de verilmiştir.

Tablo 13: 50 gram GTT sonrası elde edilen kan şekeri ve insülin ortalama değerlerinin dağılımı

50 gram GTT	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Kan şekeri*	106,98 \pm 19,10 (76-139)	158,14 \pm 15,99 (140-199)	195,27 \pm 34,41 (140-292)
İnsülin**	47,70 \pm 29,31 (6,98-133)	56,12 \pm 29,62 (7,87-142)	65,20 \pm 38,67 (14,8-281)

*Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p< 0,05

**Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p> 0,05



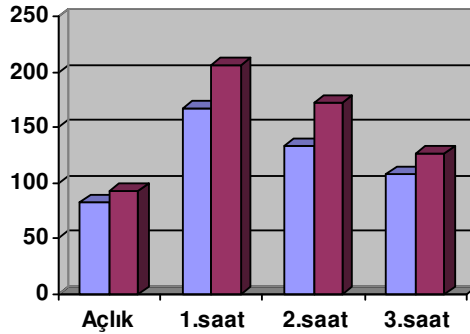
Grafik 1: 50 gram GTT sonrası elde edilen 1. saat kan şekeri ve insülin ortalama değerlerinin grafiksel dağılımı

50 gram GTT yapılan gebelerden sonuçları pozitif olanlara yapılan 100 gram OGTT sonucunda elde edilen kan şekeri ve insülin ortalama değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

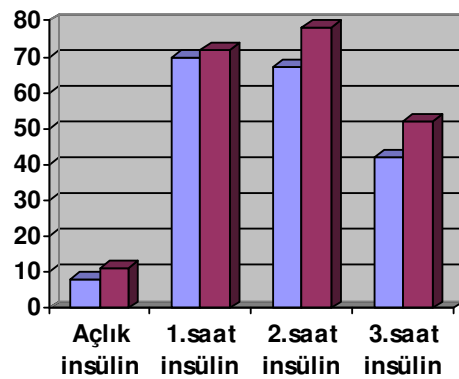
Her iki grubun 100 gram OGTT sonucunda ölçülen kan şekeri ortalama değerleri saatlere göre karşılaştırıldığında; p değeri açlık için 0,001, 1. saat için 0,001, 2. saat için 0,001 ve 3. saat için 0,002 olarak bulundu.

Her iki grubun 100 gram OGTT sonucunda ölçülen insülin ortalama değerleri saatlere göre karşılaştırıldığında ise; p değeri açlık için 0,121, 1. saat için 0,997, 2. saat için 0,207 ve 3. saat için 0,205 olarak bulundu.

Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin 100 gram OGTT sonucunda elde edilen açlık, 1. saat, 2. saat, 3. saat kan şekeri (mg/dL) ve insülin (μ U/mL) ortalama değerlerinin (ortalama \pm standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 14' de, grafiksel dağılımı ise Grafik 2 ve Grafik 3' de verilmiştir.



Grafik 2: 100 gram OGTT' de elde edilen kan şekeri ortalama değerlerinin grafiksel dağılımı



Grafik 3: 100 gram OGTT' de elde edilen insülin ortalama değerlerinin grafiksel dağılımı

Tablo 14: 100 gram OGTT' de elde edilen kan şekeri ve insülin ortalama değerlerinin dağılımı

100 gram OGTT	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Açlık kan şekeri*	82,49±6,74 (69-94)	92,44±10,85 (70-126)
1. saat kan şekeri*	166,45±23,53 (103-179)	205,25±21,02 (165-245)
2. saat kan şekeri*	133,63±19,16 (82-154)	172,66±29,25 (111-239)
3. saat kan şekeri*	107,03±25,95 (50-139)	125,66±29,70 (69-186)
Açlık insülin**	8,21±22,80 (2-101)	10,10±5,87 (2-27,70)
1. saat insülin**	69,42±42,46 (18,50-216)	71,45±25,36 (33,10-120,40)
2. saat insülin**	66,32±43,59 (14,2-300)	77,47±36,09 (29,20-173)
3. saat insülin**	41,61±38,50 (5,62-225)	51,39±30,71 (13,60-170)

*Grup 2-3: p< 0,05

**Grup 2-3: p> 0,05

Her üç grupta yer alan gebelerin 24 saatlik kan şekeri profili ortalama değerleri karşılaştırıldı.

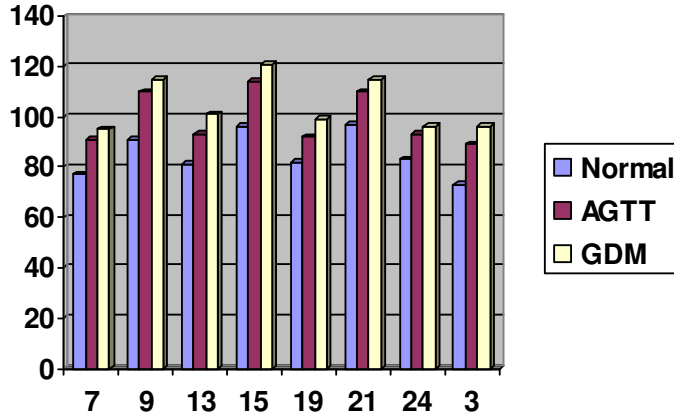
Her üç grup 24 saatlik kan şekeri profili ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2 arasında p değeri; saat 07:00 için 0,001, saat 09:00 için 0,001, saat 13:00 için 0,001, saat 15:00 için 0,002, saat 19:00 için 0,001, saat 21:00 için 0,001, saat 24:00 için 0,001 ve saat 03:00 için 0,002, Grup 1 ve 3 arasında p değeri; saat 07:00 için 0,001, saat 09:00 için 0,001, saat 13:00 için 0,001, saat 15:00 için 0,002, saat 19:00 için 0,001, saat 21:00 için 0,001, saat 24:00 için 0,001 ve saat 03:00 için 0,002, Grup 2 ve 3 arasında p değeri ise; saat 07:00 için 0,01, saat 09:00 için 0,03, saat 13:00 için 0,01, saat 15:00 için 0,02, saat 19:00 için 0,01, saat 21:00 için 0,01, saat 24:00 için 0,04 ve saat 03:00 için 0,02 olarak bulundu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin 24 saatlik kan şekeri (mg/dL) profili ortalama değerlerinin (ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 15' de, grafiksel dağılımı ise Grafik 4' de verilmiştir.

Tablo 15: 24 saatlik kan şekeri profili ortalama değerlerinin dağılımı

Saat*	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
07:00	76,70±6,54 (66-89)	90,85±8,02 (66-109)	94,33±11,61 (69-124)
09:00	90,00±7,77 (78-101)	109,79±10,81 (78-141)	114,65±12,09 (82-146)
13:00	80,52±5,81 (71-91)	92,39±9,07 (67-111)	100,11±11,55 (82-149)
15:00	95,88±8,71 (82-111)	113,51±11,98 (82-143)	120,54±14,52 (71-164)
19:00	81,41±6,67 (67-89)	91,84±8,04 (67-115)	98,75±10,46 (79-133)
21:00	96,58±6,09 (84-106)	109,67±12,69 (80-138)	114,32±13,57 (80-138)
24:00	82,35±6,69 (71-92)	92,49±7,66 (74-125)	95,85±8,45 (74-120)
03:00	72,23±7,13 (67-89)	88,76±9,54 (69-117)	95,85±10,84 (73-127)

*Tüm saatler için Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p< 0,05



Grafik 4: 24 saatlik kan şekeri profili ortalama değerlerinin grafiksel dağılımı

Grup 2 ve Grup 3 almış oldukları tedavilere göre değerlendirildi. Grup 2' deki gebelerin tümüne diyet+egzersiz tedavisi verilirken, Grup 3' deki gebelerin 35 tanesi (%35) diyet ve egzersiz tedavisinin yanında insülin tedavisi de aldı. Her iki grup insülin tedavisine gereksinim duymaları yönünden karşılaştırıldığında p değeri 0,001 olarak bulundu.

Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin almış oldukları tedavi rejimlerinin dağılımı Tablo 16' da verilmiştir.

Tablo 16: Tedavi rejimlerinin dağılımı

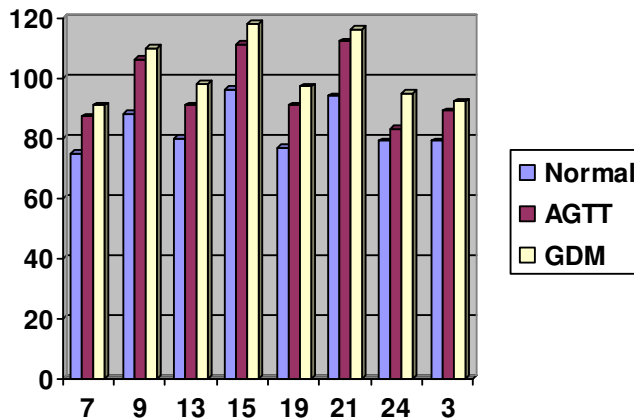
Tedavi	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Diyet + Egzersiz (Sayı)	100	65
Diyet + Egzersiz + İnsülin (Sayı)*	-	35

*Grup 2-3: $p < 0,05$

Her üç grupta yer alan gebelerin postpartum ilk 24 saatlik dönemdeki kan şekeri profili ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Her üç grup postpartum ilk 24 saatlik dönemde bakılan kan şekeri profili ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2 arasında p değeri; saat 07:00 için 0,002, saat 09:00 için 0,001, saat 13:00 için 0,002, saat 15:00 için 0,001, saat 19:00 için 0,001, saat 21:00 için 0,001, saat 24:00 için 0,002 ve saat 03:00 için 0,003, Grup 1 ve 3 arasında p değeri; saat 07:00 için 0,001, saat 09:00 için 0,002, saat 13:00 için 0,001, saat 15:00 için 0,001, saat 19:00 için 0,002, saat 21:00 için 0,001, saat 24:00 için 0,003 ve saat 03:00 için 0,002, Grup 2 ve 3 arasında p değeri ise; saat 07:00 için 0,01, saat 09:00 için 0,03, saat 13:00 için 0,02, saat 15:00 için 0,01, saat 19:00 için 0,02, saat 21:00 için 0,01, saat 24:00 için 0,03 ve saat 03:00 için 0,01 olarak bulundu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerin postpartum ilk 24 saatlik dönemdeki kan şekeri (mg/dL) profili ortalama değerlerinin (ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 17' de, grafiksel dağılımı ise Grafik 5' de verilmiştir.



Grafik 5: Postpartum ilk 24 saatlik dönemdeki kan şekeri profili ortalama değerlerinin dağılım grafiği

Tablo 17: Postpartum ilk 24 saatlik dönemdeki kan şekeri profili ortalama değerlerinin dağılımı

Saat*	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
07:00	74,52±7,31 (66-91)	86,61±8,96 (67-116)	90,57±10,50 (73-124)
09:00	87,94±9,16 (74-105)	105,34±12,45 (78-133)	109,95±13,20 (82-146)
13:00	79,58±6,42 (71-91)	90,80±7,77 (72-108)	97,33±8,20 (78-133)
15:00	95,64±8,15 (84-110)	110,26±12,37 (87-134)	117,76±14,65 (71-160)
19:00	76,64±7,27 (67-89)	90,52±9,98 (67-111)	96,34±9,66 (77-133)
21:00	93,82±8,53 (78-111)	111,23±13,81 (80-141)	115,96±15,22 (80-141)
24:00	79,23±5,11 (77-91)	82,51±10,13 (65-114)	94,32±11,00 (65-121)
03:00	78,05±4,82 (71-84)	88,76±9,54 (54-114)	91,82±12,43 (54-120)

*Tüm saatler için Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p< 0,05

Gruplara fetal hipoksi yönünden bakıldığında grup 1 ve grup 2' de yer alan gebelerden doğan hiçbir yenidoğan da fetal hipoksi görülmezken, grup 3' de yer alan gebelerden doğan 1 yenidoğan (%1), 5. dakika apgar skorunun 5 olarak saptanması üzerine fetal hipoksi kabul edildi.

Tüm yenidoğanların kordon, doğum sonrası 1. saat, 2. saat ve 4. saat'lerde bakılan kan şekeri ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların kordon kan şekeri ortalamala değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,006, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,004, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,03 idi.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların 1. saat kan şekeri ortalamala değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,005, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,003, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,02 idi.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların 2. saat kan şekeri ortalamala değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,004, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,002, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,02 idi.

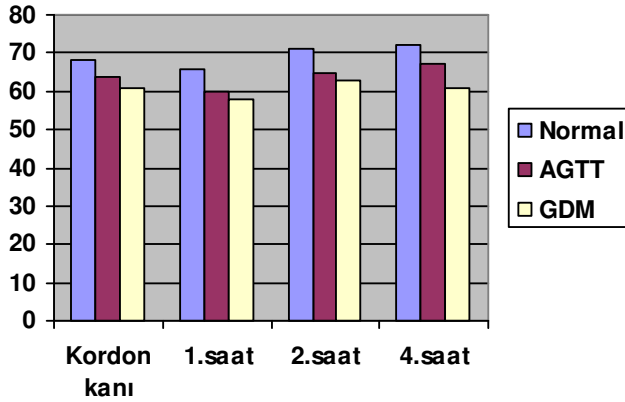
Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların 4. saat kan şekeri ortalamala değerleri karşılaştırıldığında ise; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,007, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,004, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,01 olarak bulundu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerden doğan yenidoğanların kordon, 1. saat, 2. saat ve 4. saat kan şekeri (mg/dL) ortalama değerlerinin (ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 18' de, grafiksel dağılımı ise Grafik 6' da verilmiştir.

Tablo 18: Yenidoğanların kan şekeri ortalama değerlerinin dağılımı

Kan şekeri*	Grup 1(Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Kordon	68,00±6,76 (58-81)	63,85±9,48 (41-91)	60,88±9,78 (43-87)
1. saat	66,00±7,13 (54-78)	60,75±10,50 (49-74)	57,34±11,45 (39-83)
2. saat	71,25±5,62 (60-87)	65,35±8,15 (52-93)	62,50±8,35 (48-90)
4. saat	72,50±5,04 (63-97)	66,50±7,45 (55-95)	61,79±8,78 (44-91)

*Tüm değerler için Grup 1-2: p< 0,05, Grup 1-3: p< 0,05, Grup 2-3: p< 0,05



Grafik 6: Yenidoğanların kan şekeri ortalama değerlerinin grafiksel dağılımı

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan tüm gebelerden doğan yenidoğanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi alma endikasyonlarına göre değerlendirildi. Grup 1' de yer alan gebelerden doğan 12 yenidoğan (%12), Grup 2' de yer alan gebelerden doğan 10 yenidoğan (%10) ve Grup 3' de yer alan gebelerden doğan 15 yenidoğan (%15), hiperbilirubinemi nedeniyle

yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi aldı. Grup 1 ve Grup 2' de yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde YDGT saptanmazken, Grup 3' de yer alan gebelerden doğan 3 yenidoğanda (%3) YDGT saptandı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi aldı. Grup 1 ve Grup 2' de yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde RDS saptanmazken, Grup 3' de yer alan gebelerden doğan 1 yenidoğanda (%1) RDS saptandı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi aldı.

Doğum salonunda tüm yenidoğanların tartılarak elde edilen doğum ağırlıkları kaydedildi ve ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanlar doğum ağırlıkları ortalama değerlerine göre karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 için p değeri 0,850, Grup 1 ve 3 için p değeri 0,770, Grup 2 ve 3 için p değeri 0,729 olarak bulundu.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3' de yer alan gebelerden doğan yenidoğanların doğum ağırlıkları (kg) ortalama değerlerinin (ortalama±standart sapma, en düşük-en yüksek) dağılımı Tablo 19' da verilmiştir.

Tablo 19: Yenidoğanların doğum ağırlıkları ortalama değerlerinin dağılımı

Ağırlık*	Grup 1 (Normal)	Grup 2 (AGTT)	Grup 3 (GDM)
Doğum ağırlığı	3211±284,23 (2750-3700)	3165±301,42 (2600-3900)	3182±392,44 (1100-4100)

*Doğum ağırlıkları için Grup 1-2: p> 0,05, Grup 1-3: p> 0,05, Grup 2-3: p> 0,05

Grup 1 ve Grup 2 deki gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde makrozomi saptanmazken, Grup 3' deki gebelerden doğan yenidoğanların 3' ünde (%3) makrozomi saptandı.

Maternal komplikasyonlar olarak, makrozomiye bağlı sezaryen, perineal laserasyon ve preeklampsi kabul edildi.

Grup 1 ve Grup 2' de yer alan hiçbir gebeye makrozomi nedeni ile sezaryen yapılmazken, Grup 3' de 3 gebeye (%3) makrozomi nedeniyle sezaryen yapıldı. Her üç grupta en sık sezaryen endikasyonunu, eski sezaryen nedeniyle yapılan sezaryenler oluşturdu.

Her üç grupta bulunan gebelerin hiçbirinde doğum sırasında perineal laserasyon görülmedi.

Grup 1 ve Grup 2' de yer alan gebelerin hiçbirinde preeklampsi gelişmezken, Grup 3' de yer alan 1 gebede (%1) preeklampsi gelişti.

Takipler süresince her üç grupta yer alan hiçbir gebede maternal hiperglisemiye ya da başka nedenlere bağlı olarak intrauterin ex fetus görülmedi.

TARTIŞMA

İlk kez gebelik döneminde başlayan veya farkedilen, gebelik sonrası devam edip etmediğinden ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığından bağımsız olarak, tespit edilen glukoz intoleransına GDM denir. Tüm gebeliklerin %7' si GDM ile komplike olurken, bu oran incelenen populasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak %1-14 arasında değişebilmektedir (16, 44, 45). Gebelik sırasında ortaya çıkan fetal ve plasental kaynaklı hormonlar annenin glukoz düzeylerinin kontrolünde ve insülinin anabolizan etkisinde önemli değişikliklere yol açarak diyabetojenik etki gösterirler. Gebeliğin insülin direnci ile seyreden bir süreç olduğu ve gebelerin büyük çoğunluğunun bu süreci normal glukoz toleransı ile geçirdikleri iyi bilinmektedir. Bununla beraber gebelerin bir bölümü ise, bu süreçte farklı düzeylerde glukoz intoleransı yaşamaktadır. Bu gebelik nedenli glukoz intoleransının nedeni tam olarak bilinmese de karbonhidratların insüline duyarlılıklarının azalmış olması veya düşük insülin cevabı ve beta hücre disfonksiyonu başlıca suçlanan faktörlerdir (102).

Gebelikte diyabet taramasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebe kadınlara mı yoksa sadece risk grubunda yer alan gebe kadınlara mı uygulanması gerektiği ve tarama yöntemi halen tartışılan bir konudur. Ancak en fazla kabul gören ve ülkemizde de en fazla uygulanan yaklaşım iki basamaklı yaklaşımdır. Bu yaklaşım 24-28. gebelik haftaları arasında başvuran her gebeye 50 gram GTT yapılmasını ve sonuçları pozitif olarak değerlendirilen gebelere de uygun şartlar hazırlandıktan sonra 100 gram OGTT yapılmasını içerir. Hemen

hemen dünyanın her yerinde, 50 gram GTT sonucu yüksek, 100 gram OGTT sonucu normal olan gebe kadınlar normal glukoz toleranslı olarak kabul edilmekte ve gestasyonel diyabet açısından izlemiden çıkarılmaktadır. Sadece bir kaç çalışmada bu olgular "borderline glukoz intoleransı" veya "hafif gestasyonel diyabet" olarak adlandırılmıştır (7, 8, 9). Bu grubun kan şekeri izlemleri, nasıl takip edilmesi gerektiği ve perinatal sonuçları yönünden yeterli çalışma bulunmamaktadır.

GDM hem anne hemde fetus sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik durumdur. Bu durum kısa dönemde bazı riskleri beraberinde getirir, esas önemli riskler uzun dönemde görülmektedir. Fetus için kısa dönemde görülebilecek en sık komplikasyon makrozomidir (70). Uzun dönemde ise görülebilecek en sık komplikasyonlar, Tip 1 veya Tip 2 DM gelişiminin yanısıra, artmış hipertansiyon, ateroskleroz ve yeme bozuklukları görülme riskidir (75, 76).

İntrauterin maruz kalınan yüksek glukoz düzeylerinin teratojenik etkisinin yanısıra, yüksek glukoz düzeylerinin harekete geçirdiği ve özellikle insülinin içinde bulunduğu hormonal mekanizmaların intrauterin ya da erken postnatal dönemde nöroendokrin-immün sistemin programlanması üzerine teratojen etki yaptığı gösterilmiştir (104). Fetal beyin gelişiminin meydana geldiği kritik dönemlerde hipotalamustaki yüksek insülin düzeyleri en ciddi nöroendokrin teratojenik risk olarak görülmektedir. Perinatal hiperinsülinizmin ventromedial hipotalamik nükleus' ta displaziye yol açtığı bu durumun da yeme bozuklukları, obezite ve hayat boyu devam eden hiperinsülinizmin ana nedeni olduğu düşünülmektedir (105, 106, 107, 108). İnsülinin kan-beyin bariyerinden geçişi saturasyon ile ayarlanan bir transport sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Fetal ve erken postnatal dönemde bu sistem yeterince olgunlaşmadığından diyabetik anne bebeklerinin hipotalamuslarına daha fazla insülin geçişi olmaktadır. Bu durum ilerleyen dönemlerde özellikle adölesan yaşamın sonuna doğru gestasyonel diyabetik annelerin çocuklarında yeme bozukluğu, obezite ve glukoz intoleransı olarak kendini göstermektedir. Tüm bunların nedeninin fetal ve erken postnatal dönemde kazanılan bazal hiperinsülinizmin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de devam edip etkisini sürdürmesi olduğu gösterilmiştir (105, 106, 109).

Çalışmamızda her üç grupta bulunan gebeler yaş faktörü yönünden benzer bulunmuştur. Her üç grubunda ortalama yaşlarının 25 yaşın üzerinde olduğu görülmüştür. Üç grup kendi aralarında yaş yönünden karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Gerek ADA (41), gerekse ACOG (50) selektif tarama için yaş sınırı olarak 25 yaşı önermektedir. Bu yaşın altında yapılan çalışmalarda GDM tesbit edilme duyarlılığının düşük olduğu bildirilmektedir. Danilenko ve arkadaşlarının (102), 18834 gebeyi içine alan ve 3683 gebeye OGTT uygulandığı çalışmalarında, 25 yaş altındaki olguların oranı %12,7' dir. Yine Solomon ve arkadaşlarının (110), 14613 gebeyi kapsayan çalışmalarında ise olguların hepsi 25 yaş üzerindedir. Weijers ve arkadaşları (111) ise, yapmış oldukları bir çalışmada ilerleyen yaşın karbonhidrat metabolizmasını daha fazla bozduğunu göstermişlerdir. Ancak çalışmamızda normal grupta yer alan gebelerle, AGTT ve GDM grubunda yer alan gebelerin yaşları arasında anlamlı fark bulunmadığından yaş faktörünün tek başına glukoz intoleransını artıran bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.

Gruplarımız BMI yönünden, gebelik öncesi ve 50 gram GTT esnasındaki BMI' lerine göre değerlendirilmiştir. AGTT ve GDM grubu, kontrol grubuna göre hem gebelik öncesi hem de 50 gram GTT sırasındaki BMI değerleri yönünden karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Ancak AGTT ve GDM grubu karşılaştırıldığında ise aralarında fark bulunmamıştır. Normal gebelik sürecinde, gebelik haftası ilerledikçe insülin direncinin belirginleştiği ve artan BMI' nin bu süreci kötü yönde etkilediği bilinmektedir. BMI artışında esas faktör yağ dokudaki artıştır. Çalışmamızda BMI artışı ile glukoz intoleransının şiddetinin doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Bu bulgular eşliğinde, BMI artışının glukoz intoleransı şiddetinde artış meydana getiren bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Buchanan ve arkadaşlarının (24) ve Metzger ve arkadaşlarının (41), yapmış oldukları çalışmalarda da BMI yüksekliğinin GDM için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Çeşitli toplumlarda GDM görülme sıklığı %1-14 arasında değişmektedir. Ülkemizde yayınlanan GDM görülme sıklığı ise %1,23-6,6 arasında bildirilmektedir (112, 113).

Çalışmamızda GDM görülme sıklığı %14,57 olarak bulunmuş, GDM görülme sıklığının yüksek bulunması referans hastane olmamıza bağlanmıştır. AGTT görülme sıklığı ise %17,42 olarak bulunmuştur. Literatürde AGTT

görülme sıklığı ile ilgili yeterli çalışma olmadığından karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır.

GTT için 1. saat eşik değeri 140 mg/dL olarak alınmıştır. Literatürde tüm gebelerin 50 gram GTT ile taranmasını ve 1. saat eşik değeri olarak sensitiviteyi düşürmemek için 140 mg/dL' den daha yüksek bir eşik kullanılmamasını öneren çalışmalar (114, 115) olmakla birlikte, tüm çalışmalarda gelinen ortak nokta eşik değerlerin aşağıya çekilmesi ile birlikte tarama testinin sensitivitesinde artış olmasına karşın, spesifitesinde azalma olduğudur.

Kontrol, AGTT ve GDM grubunun 50 gram GTT sonucunda elde edilen 1. saat kan şekeri ve insülin ortalama değerleri karşılaştırılmış, AGTT ve GDM grubunda kan şekeri ve insülin ortalama değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. GDM grubu ile AGTT grubu karşılaştırıldığında ise kan şekeri değerleri yönünden fark bulunurken, insülin değerleri yönünden fark bulunmamıştır. AGTT ve GDM grubu, 100 gram OGTT sonucunda elde edilen açlık, 1, 2, ve 3. saat kan şekeri ortalama değerleri yönünden karşılaştırıldığında tüm saatler için fark bulunurken, iki grup 100 gram OGTT sonucunda elde edilen açlık, 1, 2, ve 3. saat insülin ortalama değerleri yönünden karşılaştırıldığında tüm saatler için fark bulunmamıştır. Bu bulgular eşliğinde, AGTT grubunun GDM grubundan daha hafif şiddette ancak normal gruptan çok daha şiddetli olmak üzere glukoz intoleransına sahip olduğu, yine AGTT grubu ile GDM grubu arasındaki insülin düzeylerinin farksız bulunması sonucunda da, insülin direncinin AGTT grubunda nerdeyse GDM grubu kadar şiddetli olduğu sonucuna varılmıştır. GDM' li gebelerde kronik insülin direnci olduğuna dair literatürde bir çok çalışma bulunmaktadır (4, 116, 117). Yine bir çok çalışmada GDM patogenezinde öne sürülen olayın, beta hücre disfonksiyonu veya azalmış insülin cevabından ziyade daha çok artmış insülin direncinden kaynaklandığından bahsedilmektedir (118, 119). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu görüşü destekler niteliktedir.

AGTT ve GDM grubunda bulunan gebelere öncelikle diyet ve egzersiz planlanmıştır. Belirlenen takip kriterleri çerçevesinde insülin ihtiyacı gösteren gebelere de insülin ile müdahale edilmiştir. Her üç grupta yer alan gebeler 24 saatlik kan şekeri profili ortalama değerleri yönünden karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında fark bulunmuştur. Benzer şekilde her üç grupta yer alan gebeler postpartum ilk 24 saat içinde bakılan kan şekeri profili ortalama

değerleri yönünden karşılaştırıldığında da tüm gruplar arasında fark bulunmuştur.

Bulunan bu istatistiksel sonuçlar eşliğinde değerlendirme yapıldığında, GDM' li gebelerin belirgin glukoz intoleransı gösterdikleri bilindiğinden GDM' li gebe grubu ile normal gebe grubu arasında bulunan fark beklenen bir sonuçtur. Yine GDM grubunun AGTT grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunması da şaşırtıcı olmamıştır. Çünkü GDM grubunun en ciddi glukoz intoleransına sahip olduğu zaten bilinen bir gerçektir. Asıl çarpıcı olan normal gebe grubu ile AGTT' li gebe grubunun karşılaştırılmasında ortaya çıkan farktır. AGTT grubunun bir çok çalışmada normal glukoz toleranslı olarak kabul edilmesi dolayısıyla beklenen normal gebe grubu ile AGTT grubu arasında fark olmamasıdır. Ancak çalışmamızda, genel olarak tüm dünyaca normal kabul edilen, hiç bir sınıflamaya dahil olmayan ve tedavi önerilmeyen AGTT grubunun belirgin glukoz intoleransı gösterdiği görülmüştür. Bu bulgular eşliğinde, AGTT grubunun GDM grubundan daha hafif şiddette ancak normal gruptan çok daha şiddetli olmak üzere glukoz intoleransına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. 24 saatlik kan şekeri profili, gebelerin herhangi bir tedavi uygulanmadan önceki değerleri olduğu için postpartum bakılan kan şekeri profilini glukoz intoleransının ciddiyetini anlatmak açısından değerlendirmek daha uygun olacaktır. Çünkü herhangi bir takip ve tedavi rejimi uygulanmayan AGTT grubunda, takiplerimizde diyet ve egzersiz uygulanmış olmasına rağmen postpartum kan şekeri profili yönünden normal gruptan farklı ve üst sınıra yakın kan şekeri değerleri görülmüş olması bu grubun sahip olduğu glukoz intoleransını göstermek açısından çarpıcıdır. Eğer bu gruba diyet veya egzersiz uygulanmamış olsa belki de bu gruptan bir çok gebe GDM grubuna eşit ya da daha şiddetli glukoz intoleransına sahip olacaktı. Yine postpartum bakılan kan şekeri değerlerinin her üç grupta birbirinden farklı olduğunun görülmesi ile, glukoz intoleransının postpartum ilk 24 saatte hemen düzelmediği ve doğum öncesi değerlerle paralel seyrettiği sonucuna varılmıştır.

AGTT ve GDM grubu almış oldukları tedavi yönünden değerlendirilmiştir. AGTT grubunda tüm gebeler diyet ve egzersiz ile takip edilirken, insülin tedavisine ihtiyaç gösteren gebe olmamıştır. GDM grubunda ise 35 gebe diyet ve egzersiz yanında insülin tedavisine ihtiyaç duymuşlardır. Her iki grup almış oldukları insülin tedavisi yönünden değerlendirildiğinde fark bulunmuştur. GDM

grubunda glukoz intoleransının AGTT grubundan daha şiddetli olması nedeniyle, kan şekeri kontrolü GDM grubunda daha zor sağlanabilmektedir. Bu nedenle GDM grubunda insülin ihtiyacı gösteren gebe sayısının fazla olması bu farkı oluşturmaktadır. Özellikle gebelik sırasında AGTT grubunun takiplerinde bulunan kan şekeri kabul edilebilir üst sınır değerlere yakın bulunmuştur. Ancak bu değerler AGTT grubu diyet ve egzersizle takip edilirken elde edilen değerler olduğundan, bu grup eğer diyet veya egzersiz uygulanmadan takip ediliyor olsa idi aralarında insülin tedavisine ihtiyaç duyan gebelerin de olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda yer alan tüm gebelerden doğan yenidoğanların, kordon kanı pH, baz açığı parametreleri ve 5. dakika apgar skorları fetal hipoksi kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Kordon kanı pH ve baz açığı parametrelerine göre değerlendirme yapıldığında hiçbir yenidoğanda belirlenen eşik değerlerin altında değere rastlanmamıştır. 5. dakika apgar skoruna göre değerlendirme yapıldığında ise normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde 7' nin altında değer bulunmazken, GDM grubundan doğan yenidoğanların 1 tanesinde (%1), 7' nin altında değer bulunmuştur. Bu kadar düşük fetal hipoksi oranına gebeliğin düzenli takip edilmesi ve doğum şekline doğru karar verilmesi sayesinde ulaşıldığı, GDM' li gebeden doğan 1 bebeğe ait düşük apgar skorunun, gebede ek olarak gelişen preeklampsi komplikasyonuna bağlı olarak gebeliğin 30. haftada sonlandırılmak zorunda kalınması ve buna bağlı bebeğin prematüritesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda yer alan tüm gebelerden doğan yenidoğanların kordon ve doğum sonrası 1, 2 ve 4. saat' lerde bakılan kan şekeri neonatal hipoglisemi kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Literatürde (17), GDM' li gebelerden doğan yenidoğanlarda neonatal hipoglisemi görülme oranı %9 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hiç bir yenidoğanda neonatal hipoglisemi saptanmamıştır. Bu üç grup farklı zamanlarda ölçülen dört kan şekeri değerleri yönünden karşılaştırıldığında üç grup arasında fark bulunmuştur. Bu bulgular eşliğinde, annede meydana gelen glukoz intoleransının bebeği de etkilediği, annedeki glukoz intoleransı ne kadar şiddetliyse bebeğinde hipoglisemiye eğiliminin o kadar fazla olduğu, gebelerin doğum öncesi ve doğum eylemi sırasında kan şekeri etkin bir şekilde kontrol altında olmasının,

yenidoğanların neonatal hipoglisemiden korunmasında çok önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış endikasyonlarına göre de değerlendirilmiş olup, normal gruptaki gebelerden doğan 12 yenidoğan (%12) , AGTT grubundaki gebelerden doğan 10 yenidoğan (%10) ve GDM grubundaki gebelerden doğan 15 yenidoğan (%15), hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır. Literatürde (17), GDM' li anneden doğan bir yenidoğan için hiperbilirubinemi görülme oranı %29 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda bu oran %15 olarak bulunmuştur.

Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde YDGT saptanmazken, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan 3 yenidoğan (%3) YDGT nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır. Literatürde (17), GDM' li gebelerden doğan yenidoğanlarda YDGT görülme oranı %2 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda bu oran %3 olarak bulunmuştur.

Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde RDS saptanmazken, GDM grubunda yer alan ve preeklampsi nedeniyle 30. haftada gebeliği sonlandırılan gebeden doğan 1 yenidoğanda (%1) RDS saptanmış ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır. Ancak bu yenidoğanda görülen RDS' nin GDM' den çok prematürite nedeniyle geliştiği düşünülmüştür. Literatürde (17), GDM' li gebelerden doğan yenidoğanlarda RDS görülme oranı %3 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda bu oran %1 olarak bulunmuştur.

Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre değerlendirilmiş, Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiç birinde makrozomi saptanmazken, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan 3 yenidoğanda (%3) makrozomi saptanmıştır. Her üç grupdan doğan yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Bu bulgular eşliğinde, annenin gebeliği sırasında kan şekeri kontrolünün etkin bir biçimde sağlanmasının makrozomiyi önleyen en önemli faktör olduğu ancak GDM' li gebelerde etkili olan ek faktörler nedeniyle etkin kan şekeri kontrolü sağlansa da makrozomik bebek doğurma riskinin her zaman yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Buchanan ve

arkadaşlarının (72), yapmış olduğu bir çalışmada GDM' li gebelerde, kan şekeri düzeyleri eğer diyet ve egzersiz rağmen istenilen düzeylerde tutulamıyorsa tedaviye insülin eklenmesi halinde makrozomi görülme oranının %18' lere gerilediğini göstermiştir. Hiç bir tedavi almayan GDM olgularında ise makrozomi görülme oranlarının %25' lere olduğu bildirilmektedir. AGTT grubunda makrozomi sınırına yakın (>3800 gram) 6 yenidoğan olduğu saptanmış olmasına rağmen hiç makrozomi görülmemiş olması da bu grubun diyet ve egzersiz ile tedavi edilmesinin yararını göstermesi yönünden oldukça önemli bulunmuştur.

Bir çok çalışmada (59, 60), GDM' li gebelerde özellikle makrozomiye bağlı sezaryen riskinde artış, preeklampsi gelişimi ve yine makrozomiye bağlı doğumlar sırasında oluşan perineal laserasyonlar önemli komplikasyonlar olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda makrozomiye bağlı sezaryen oranı yönünden GDM' li grupla, normal ve AGTT' li grup karşılaştırıldığında fark bulunmuştur. Preeklampsi riskinde artış da insülin direncinin klinik bir yansıması olarak GDM' li gebelerde görülme riski artan diğer bir komplikasyondur. Çalışmamızda GDM' li 1 gebede (%1) preeklampsi gelişmiş olup bu düşük oran, bu gebelere uygulanan başarılı tedavi sonucunda meydana gelebilecek hiperglisemi ve buna bağlı insülin direncinin kırılmasına, böylelikle preeklampsiye predispozan olabilecek en güçlü faktörlerin ortadan kaldırılmış olmasına bağlanmıştır. Yine makrozomi görülme oranı ile paralel seyreden doğum sırasındaki perineal laserasyonlar, normal ve AGTT grubunda hiç makrozomi olmaması, makrozomi sınırına yakın bebeklerin ise annenin daha önceki gebeliklerinde sezaryen ile doğum yapmış olmasına bağlı olarak yine sezaryen ile doğurtulmaları, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan makrozomik bebeklerin ise zaten sezaryen ile doğurtulmaları nedeniyle her üç grupta da görülmemiştir. Bu bulgular eşliğinde, maternal komplikasyon oranlarının düşük olmasının tüm gebelerin takiplerinin düzenli ve etkili biçimde yapılması ile oluşabilecek maternal komplikasyonların doğru bir şekilde öngörülmesi ve anne için risk oluşturmadan en uygun şekilde sonuçlandırılmasına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız bu çalışma sonucunda, tüm dünyada çoğu merkez tarafından normal olarak kabul edilen, bir sınıflamaya dahil edilmeyen ve herhangi bir tedavi rejimi önerilmeyen gebe grubu olarak değerlendirilen AGTT grubunun

GDM grubuna göre daha hafif şiddette ancak normal grup ile karşılaştırıldığında anlamlı kabul edilecek kadar daha şiddetli glukoz intoleransına sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle AGTT saptanan gebelerin de GDM saptanan gebeler gibi yakın takibinin ve gerektiğinde tedavi edilmesinin gerek fetal komplikasyonlar, gerekse maternal komplikasyonların önlenmesi yönünden yararlı olacağı düşünülmektedir. Günümüzde DM görülme sıklığının giderek arttığı ve gebeliğinde glukoz intoleransı gösteren annelerden doğan bebeklerin uzun dönemde DM gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelik süresince ne kadar fazla gebe değişik derecelerde glukoz intoleransı yönünden tanınır, tanı konulan gebelerin tedavi şansı ve böylelikle ileride görülebilecek olumsuz komplikasyonların önlenme şansı da o kadar yüksek olacaktır. AGTT grubunun, etkin bir şekilde takip ve tedavilerinin planlanabilmesi için daha yüksek sayıda gebelerin tarandığı ve uzun dönem takiplerle gebeliklerinin, gebelik sonrası dönemlerinin ve bu gebelerden doğan yenidoğanların ayrıntılı olarak takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gebe Polikliniği'ne 01 Ocak 2006-01 Ocak 2007 tarihleri arasında başvuran ve 24-28. gebelik haftaları arasında olan 700 gebe değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebeliklerin komplikasyonsuz gebelikler olmasına dikkat edildiğinden komplikasyon saptanan, takiplere devam etmeyen ve doğumunu hastanemizde gerçekleştirilmeyen gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Uygulanan testler sonucunda gebeler üç gruba ayrılmıştır. Grup 1, 50 gram GTT sonucu normal olan yani normal glukoz toleransı gösteren gebelerden oluşurken, Grup 2, 50 gram GTT sonucu pozitif olan ancak 100 gram OGTT sonucu normal olan yani anormal glukoz toleransı gösteren gebelerden oluşmuştur. Grup 3 ise, 50 gram GTT ve 100 gram OGTT sonucu pozitif olan yani gestasyonel diyabetli gebelerden oluşmuştur.

1. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere rutin antenatal tarama testi olarak 50 gram GTT yapılmıştır. Bu test sonucunda elde edilen değerler doğrultusunda test sonucu pozitif olan 224 gebe (%32,00) saptanmıştır. 50 gram GTT sonucu 200 mg/dL ve üzerinde saptanan 20 gebe (%2,85) direkt GDM kabul edildiğinden bu gebelere 100 gram OGTT yapılmamıştır. Geriye kalan 204 gebeye (%29,14), 100 gram OGTT yapılmıştır. Bu testler sonucunda AGTT görülme sıklığı 122 gebe (%17,42), GDM görülme sıklığı ise 102 gebe (%14,57) olarak bulunmuştur.

2. Her üç grupta yer alan gebelerin yaşları karşılaştırılmış olup, gruplar arasında yaş yönünden fark bulunmamıştır.

3. Her üç grupta yer alan gebelerin, gebelik öncesi ve 50 gram GTT sırasındaki BMI ortalama değerleri hesaplanarak kaydedilmiş olup, her üç grubun değerleri karşılaştırıldığında; normal grup ile AGTT ve GDM grubu arasında fark bulunurken, AGTT grubu ile GDM grubu arasında fark bulunmamıştır.

4. Her üç grupta yer alan gebelerin tümüne 50 gram GTT yapılmış, 1. saatte elde edilen kan şekeri ve insülin ortalama değerleri kaydedilmiş olup, bu değerler her üç grupta karşılaştırıldığında kan şekeri değerleri yönünden fark bulunmuş, insülin değerleri yönünden karşılaştırıldığında ise yine normal grup, AGTT ve GDM grubundan farklı bulunurken, AGTT ve GDM grupları arasında fark bulunmamıştır.

5. 50 gram GTT sonucu pozitif olan gebelere 100 gram OGTT uygulanmıştır. Elde edilen değerler AGTT ve GDM grubu arasında karşılaştırılmış; açlık, 1, 2 ve 3. saat kan şekeri ortalama değerleri yönünden fark bulunurken, yine aynı saatlerde bakılan insülin ortalama değerleri yönünden fark bulunmamıştır.

6. Herhangi bir tedavi rejimi almadan önce her üç grupta yer alan gebelere 24 saat içinde sekiz kez (açlık – 2. saat tokluk – gece) olmak üzere kan şekeri ölçümleri yapılarak profilleri çıkarılmış olup bu değerler her üç grupta karşılaştırıldığında bakılan tüm saatler yönünden fark bulunmuştur.

7. Normal grupta yer alan gebelere herhangi bir tedavi rejimi uygulanmazken, AGTT ve GDM grubunda yer alan gebelere başlangıç olarak diyet ve egzersiz tedavisi uygulanmıştır. Kan şekeri takiplerine göre de ihtiyaç gösteren gebelerin tedavisine insülin eklenmiştir. AGTT ve GDM grubu almış oldukları insülin tedavisi yönünden karşılaştırıldığında fark bulunmuştur.

8. Her üç grupta yer alan gebelerin postpartum ilk 24 saat içinde sekiz kez (açlık – 2. saat tokluk – gece) olmak üzere kan şekeri ölçümleri yapılarak profilleri çıkarılmış olup bu değerler her üç grupta karşılaştırıldığında bakılan tüm saatler yönünden fark bulunmuştur.

9. Her üç grupta yer alan tüm gebelerden doğan yenidoğanlardan doğum sırasında umblikal arterden kordon kanı alınarak pH, baz açığı parametreleri değerlendirilmiş, ayrıca tüm yenidoğanların 5. dakika apgar skorları

kaydedilmiştir. Bu bulgular fetal hipoksi kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiş, kordon kanı pH ve baz açığı parametrelerine göre değerlendirme yapıldığında hiçbir yenidoğanda belirlenen eşik değerlerin altında değere rastlanmamıştır. 5. dakika apgar skorlarına göre değerlendirme yapıldığında ise normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde 7' nin altında değer bulunmazken, GDM grubundan doğan yenidoğanların 1 tanesinde (%1), 7' nin altında değer bulunmuştur.

10. Her üç grupta yer alan tüm gebelerden doğan yenidoğanlardan doğum sırasında alınan kordon kanında ve doğum sonrası 1, 2 ve 4. saat' lerde alınan venöz kan örneklerinde kan şekeri bakılarak bulunan değerler kaydedilmiş olup, bu değerler neonatal hipoglisemi kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Her üç grupta yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde neonatal hipoglisemi saptanmamıştır. Bu üç grup farklı zamanlarda ölçülen dört kan şekeri değeri ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında fark bulunmuştur.

11. Her üç gruptaki tüm gebelerden doğan yenidoğanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi alma endikasyonlarına göre değerlendirilmiştir. Normal gruptaki gebelerden doğan 12 yenidoğan (%12) , AGTT grubundaki gebelerden doğan 10 yenidoğan (%10) ve GDM grubundaki gebelerden doğan 15 yenidoğan (%15), hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır. Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde YDGT saptanmazken, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan 3 yenidoğan (%3) YDGT nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır. Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiçbirinde RDS saptanmazken, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan 1 yenidoğanda (%1) RDS saptanmış ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi almıştır.

12. Her üç gruptaki tüm gebelerden doğan yenidoğanlar doğum salonunda tartılarak elde edilen değerler makrozomi kriterleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Normal ve AGTT grubunda yer alan gebelerden doğan yenidoğanların hiç birinde makrozomi saptanmazken, GDM grubunda yer alan gebelerden doğan 3 yenidoğanda (%3) makrozomi saptanmıştır. Her üç gruptan doğan yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır.

13. Her üç grupta yer alan gebeler maternal komplikasyonlar yönünden değerlendirilmiştir. Maternal komplikasyonlar olarak kabul edilen makrozomiye bağlı sezaryen, normal ve AGTT grubundaki gebelerde hiç görülmezken, GDM grubunda 3 gebede (%3) görülmüştür. Perineal laserasyon, hiçbir gebede görülmemiştir. Preeklampsi ise normal ve AGTT grubundaki gebelerde hiç görülmezken, GDM grubunda 1 gebede (%1) görülmüştür.

Sonuç olarak, tüm dünyada çoğu merkez tarafından normal olarak kabul edilen, bir sınıflamaya dahil edilmeyen ve herhangi bir tedavi rejimi önerilmeyen gebe grubu olarak değerlendirilen AGTT grubunun GDM grubuna göre daha hafif şiddette ancak normal grup ile karşılaştırıldığında çok daha şiddetli glukoz intoleransına sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle AGTT saptanan gebelerin de GDM saptanan gebeler gibi yakın takip edilmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi gerek fetal komplikasyonlar, gerekse maternal komplikasyonların önlenmesi yönünden yararlı olacaktır. AGTT grubunun, etkin bir şekilde takip ve tedavilerinin planlanabilmesi için daha yüksek sayıda gebelerin tarandığı ve uzun dönem takiplerle gebeliklerinin, gebelik sonrası dönemlerinin ve bu gebelerden doğan yenidoğanların ayrıntılı olarak takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

FARKLI DÜZEYLERDE GLUKOZ İNTOLERANSI BULUNAN GEBELERİN KAN ŞEKERİ PROFİLLERİ VE PERİNATAL SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Herhangi bir sınıflamaya dahil edilmeyen bu nedenle de standart bir takip ve tedavi protokolu bulunmayan gebe grubu olarak değerlendirilen AGTT grubunun hem normal glukoz toleransı gösteren gebe grubu ile hem de GDM grubu ile kan şekeri profilleri ve perinatal sonuçları yönünden karşılaştırılarak gruplar arasındaki fark ve benzerlikleri saptamak böylece AGTT grubunda yer alan gebelerin takip ve tedavilerine katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gebe Polikliniğine 01 Ocak 2006-01 Ocak 2007 tarihleri arasında başvuran ve 24-28. gebelik haftaları arasında olan, bu tarihten sonra düzenli takipleri yapılan ve doğumları da hastanemizde gerçekleştirilen gebeler bu çalışmaya dahil edildi. Tüm gebelere 50 gram GTT yapıldı ve sonucu pozitif olanlara 100 gram OGTT yapıldı. Gebeler GTT ve OGTT sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 (n: 100) normal glukoz toleransı gösteren gebeler, Grup 2 (n: 100) 50 gram GTT sonucu pozitif ancak 100 gram OGTT sonucu negatif olan gebeler (AGTT) ve Grup 3 (n: 100) GDM'li gebelerden oluştu. Her üç grup demografik veriler, GTT ve OGTT sonuçları, doğum öncesi ve doğum sonrası kan şekeri profilleri, perinatal sonuçlar ve maternal komplikasyonlar yönünden kendi aralarında değerlendirildi.

Sonuçlar: AGTT görülme sıklığı % 17,42 olarak bulunurken, GDM görülme sıklığı % 14,57 olarak bulundu. Her üç grupta yer alan gebeler arasında yaş yönünden fark bulunmadı ($p>0,05$). Gebelik öncesi ve 50 gram GTT sırasındaki BMI yönünden karşılaştırıldığında, AGTT grubu normal gruba göre yüksek bulunurken ($p<0,05$), GDM grubu ile AGTT grubu arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). AGTT grubunun 24 saatlik ve postpartum ilk 24 saatlik kan şekeri profilleri normal grupla karşılaştırıldığında yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu değerler GDM grubunda da AGTT grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$). Hiçbir

yenidoğanda neonatal hipoglisemi saptanmadı. GDM grubunda 3 yenidoğanda (%3) makrozomi saptandı. Bu değer normal ve AGTT grubu ile karşılaştırıldığında GDM grubunda yüksek bulundu ($p<0,05$). Makrozomi nedenli sezaryen normal ve AGTT grubunda yapılmazken, GDM grubunda 3 gebeye (%3) yapıldı. Bu değer normal ve AGTT grubu ile karşılaştırıldığında GDM grubunda yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tartışma: AGTT grubunun GDM grubuna göre daha hafif şiddette ancak normal grup ile karşılaştırıldığında anlamlı kabul edilecek kadar daha şiddetli glukoz intoleransına sahip olduğu görülmüştür. AGTT grubunun, etkin bir şekilde takip ve tedavilerinin planlanabilmesi için daha yüksek sayıda gebelerin tarandığı ve uzun dönem takiplerle gebeliklerinin, gebelik sonrası dönemlerinin ve bu gebelerden doğan yenidoğanların ayrıntılı olarak takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Anormal glukoz tarama testi, Gestasyonel diyabet, Gebelik

SUMMARY

THE GLUCOSE PROFILE OF PREGNANT WOMEN WHOM HAVE DIFFERENT GLUCOSE INTOLERANCE DURING PREGNANCY AND COMPARISON OF THEIR PRENATAL RESULTS

Aims: To compare a pregnant women group whose have AGCT during pregnancy but neither included in to a standard cure program nor follow up procedure with pregnant women having normal glucose level and pregnant diagnosis as GDM. The comparisons are based on blood glucose profile and perinatal results. For appropriate treatment and follow up of AGCT group the differences and similarities between groups are determined.

Material and Methods: Between 01 January 2006 to 01 January 2007, at Inonu University Turgut Ozal Medical Center by the Pregnant Policlinics; pregnant women whom at their 24-28 gestational weeks, their follow up control and delivery done in this center included in to study. All pregnant taken 50 gram GCT and whom having positive results given 100 gram OGTT. According to GCT and OGTT results the pregnant divided into three groups. The pregnant with normal GCT results grouped as Group 1 (n: 100), pregnant with abnormal GCT but normal OGTT results grouped as Group 2 (n: 100) and pregnant with GDM grouped as Group 3 (n: 100). All three groups results compare between each other concerning their demographic data, GCT, OGTT results, blood glucose profile before and after delivery, perinatal results and maternal complications.

Results: In the study the incidence of AGCT was 17,42% and incidence of GDM was found 14,57%. There wasn't any differences between all three group concerning their age ($p>0,05$). Comparison of BMI before pregnancy and during 50 gram GTT; the results of AGCT group found higher than normal group ($p<0,05$) while there wasn't any differences between GDM group and AGCT group results ($p>0,05$). The blood glucose profile of AGCT group's results during 24 hours and first 24 hours of postpartum period found higher than normal group ($p<0,05$). These results found higher in GDM group when

compare to AGCT group ($p < 0,05$). There wasn't any hypoglycemic neonate determined during the study. In GDM group three macrosomic neonate (3%) determined. This results when compared with normal and AGCT group found higher in GDM group ($p < 0,05$). In normal and AGCT group, there wasn't need of caesarean section for macrosomia while in GDM group three pregnant (3%) due to macrosomia underwent caesarean section. The percent of caesarean section found higher in GDM group compare to normal and AGCT group ($p < 0,05$).

Conclusions: The glucose intolerance in the AGCT group found mild when compared with GDM group, found higher when compare with the normal group. For appropriate follow up and correct treatment of AGCT group there is need of a larger study group concerning a long time of pregnant follow up, post delivery status and health condition of their neonates.

Key words: Abnormal glucose challenge test, Gestational diabetes, Pregnancy.

KAYNAKLAR

1. Moore TR. Diabetes in Pregnancy. In: Creacy RK, Resnik R, ed(s). Maternal-Fetal Medicine Principles and Practise. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004: 1023-61.
2. Clark JCM, Qui C, Amerman B, et al. Gestational Diabetes. Should it be added to the Syndrome of Insulin Resistance. Diabetes Care 1997; 20: 867-71.
3. Nelson-Piercy C. Handbook of Obstetric Medicine. In: Nelson-Piercy C, ed. Diabetes. Oxford Isis Medical Media Ltd 1997: 66-79.
4. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Inves 2005; 115: 485.
5. Weiss PAM, Haeusler M, Kainer F, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 830-5.
6. Landon MB, Gabbe SG, Sachs L. Management of diabetes mellitus and pregnancy. Obstet Gynecol 1990; 75: 635.
7. Bonomo M, Corica D, Mion E, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: A randomized clinical trial. Diabet Med 2005; 22: 1536-41.
8. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, et al. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. Diabet Med 2000; 17: 203-8.
9. Weijers RNM, Bekedam DJ, Simulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. Diabetes Care 2002; 25: 72-7.
10. Cruickshand K. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: G Williams, J Pickup, ed(s). Textbook of Diabetes. 2nd ed. Volume 1. Cambridge: Blackwell Sci 1997: 3.1-28.
11. Çorakçı A. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tedavisi. Koloğlu S, ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: Medical Network 1996.
12. Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy, Diabetes Metab 1990; 16: 113-185.
13. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, ed(s). Maternal Fetal Medicine-Principles and Practise. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1999: 964-95.
14. Sivan E, Homko CJ, Chen X, et al. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. Diabetes 1999; 48: 834-38.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl: 5-10.
16. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: 88-90.
17. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 2003: 326-38.
18. White P. Classification of obstetric diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 228.

19. Fuhrmann K et al. Prevention of congenital malformations in infants of insülin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6: 219.
20. Schneider JM, Kitzmiller JL. Medical management of diabetes mellitus during pregnancy. In: Veland K, Brody SA ed(s). *Endocrine Disorders in Pregnancy*. Apleton & Lange 1988.
21. Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glukoz tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynecol Br. Common* 1973; 80: 1033-339.
22. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999; 6: 6A.
23. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, et al. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.
24. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and beta cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese woman with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
25. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.
26. Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, et al. Carbonhydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-7.
27. Mauricio D, Corcoy R, Codina M. Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes mellitus shortly after pregnancy. *Diabetes Nutr Metab* 1992; 5: 237-41.
28. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: Studies with euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.
29. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 1994; 18: 399-406.
30. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. Kologlu S, ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Ankara: Medical Network 1996; 5: 501-12.
31. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, et al. Intermediary Metabolism in Pregnancy. First them of the Freinkelera. *Diabetes* 1991; 2: 83-8.
32. Catalano PM, Huston LM, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903-16.
33. Sivan E, Chen X, Homko CJ, et al. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1470-5.
34. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, et al. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 1995; 16: 623.
35. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter expression and distribution in the human placenta throughout gestation and in intrauterin growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1554.

36. Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Kişnişci HA, Gökşin E, ed(s). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara 1996: 368-72.
37. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, ed(s). Maternal Fetal Medicine-Principles and Practise. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1999: 964-95.
38. Carpenter MW. Gestational Diabetes. Ralph A. DeFronzo ed. Current Management of Diabetes Mellitus 1998: 225-7.
39. Bağrıaçık N. Gestasyonel diyabet. Yedigün M, ed. Her yönüyle Diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Kitabevi 2001: 589-94.
40. Kjos SL, Buchanon TA. Gestational Diabetes Mellitus. N Eng J Med 1999; 341: 1749-56.
41. Metzger BE, Coustan DR, ed(s). Proceedings of the fourth international Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
42. Gerardo Forsbach-Sa'nchez, Hector E, Tamez-Pere'z et al. Diabetes and pregnancy. Arch Med Res. 2005 May-Jun; 36(3): 291-9.
43. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2001; 24 Suppl 1: 77-9.
44. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva: Tech Report Series 646. WHO, 1980.
45. Myles Wolf, Jenny Sauk, Anand Shah, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004 Jan; 27(1): 21-7.
46. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1999B; 22 Suppl 1: 512.
47. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 346.
48. Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. Obstet Gynecol 1989; 73: 557-61.
49. Kaya C, Özçelik B, Vardar G: Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanısında Yeni Yaklaşımlar. T Klin Jinekolo Obst 2000; 10: 141-5.
50. American Colloge of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practise Bulletin 30. Obstet Gynecol 2001; 98: 525-38.
51. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964; 13: 278-85.
52. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
53. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 768-73.
54. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. Clinical Obstet and Gynecol 2000; 43(1): 99-105.
55. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. Obstet Gynecol 1993; 81: 344-8.

56. Vogel N, Burnand B, Vial Y, et al. Screening for gestational diabetes variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 29-36.
57. Gestational Diabetes Mellitus Anonymous Diabetes Care 2004 Jan; 27: Health & Medical Complete 88.
58. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2 hours 75 gram oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5.
59. Hiilesma V, Suhonen L, Teramo K. Glycemic control control is associated with preeclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1534.
60. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, et al. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005 Aug; 28(8): 1995-2000.
61. Henry OA, Beisher NA. Long-term implication of Gestational diabetes for the mother. *Baillere' s Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 461-83.
62. Benjamin E, Winters D, Mayfield J, et al. Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1231-5.
63. Motala AA, Omar MAK, Ouws E. High risk of progression to NIDDM in South-African Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1993; 42: 556-63.
64. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 586-91.
65. Dornhorst A, Bailey PC, Anyakou V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following Gestational Diabetes Mellitus. *Q J Med* 1990; 284 New series 77: 1219-28.
66. Beisher NA, Wein P, Sheedy MT, et al. Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1563-9.
67. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin dependent diabetes mellitus before clinical onset of the disease. *Lancet* 1994; 343: 1383-5.
68. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-73.
69. Coustan DR. Gestational Diabetes. Queenan JT, ed. *Management of High Risk Pregnancy*. 4th edition. Massachusetts: Blackwell Pub 1999: 261-70.
70. M. Maresh. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 317-23.
71. Hod M. Gestational diabetes mellitus: Is it a clinical entity?. *Diabetes Rev*. 1995; 3: 603-13.
72. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN. Blood glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996 Feb 29; 334(9): 598-9.
73. McFarland MB, Langer O, Fazoni E, et al. Anthropometric and body composition differences in large for gestational age, but not appropriate-for-gestational age infants of mother with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest* 2000; 7: 231.

74. Kenzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl: 86-92.
75. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 Mar; 152(3): 249-54.
76. Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, et al. Secular trends in birth weight, BMI and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000 Sep; 23(9): 1249-54.
77. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993 Jan; 16(1): 310-4.
78. Östlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology* 2004; 113: 12-6.
79. Roberts R. Hypertension in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(2): 27-32.
80. London M. Diabetes Mellitus and other endocrine diseases. Normal and problem pregnancies by Gabbe S. 1996; 1037-60.
81. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 87-98.
82. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 148-53.
83. Lurie S. Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatal* 1992; 9: 484.
84. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Kjos SL. The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Sep; 177(3): 503-6.
85. Smoak IW. Embryopathic effects of the oral hypoglycemic agent chlorpropamide in cultured mouse embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Aug; 169(2 Pt 1): 409-14.
86. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, et al. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Sep; 167(3): 607-16.
87. O' Sullivan JB. Diabetes Mellitus after GDM. *Diabetes* 1991 Dec; 40 Suppl 2: 131-5.
88. De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 1237-41.
89. Moore TR, Warshak J. Diabetes Mellitus and Pregnancy. *eMedicine Specialties, Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery, Endocrinology*. Updated January, 2005.
90. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, et al. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 600-4.
91. Franz MJ, Bantle JP, Beebe JA, et al. Evidence based-nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 148-98.

92. De Veciana M. Glucose monitoring in women with insulin-requiring gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998 Sep; 14 Suppl 1: 25-30.
93. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000 Mar; 43(1): 65-74.
94. Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 106-15.
95. Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 415.
96. Durak EP, Jovanovic L, Peterson CM. Physical and glycemic responses of women with gestational diabetes to a moderately intense exercise program. *Diabetes Educ* 1990 Jul-Aug; 16(4): 309-12.
97. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 46-55.
98. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998 Aug; 21 Suppl 2: B91-8.
99. Gonzalez C. Management of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol* 2002; 45(1): 165-9.
100. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000 Oct 19; 343(16): 1134-8.
101. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-47.
102. Danilenko-Dixon DR, Winter T, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 798-802.
103. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 1237-41.
104. Dörner G. Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger* 1975; 34: 1093-5.
105. Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994; 26: 213-21.
106. Dörner G, Plagemann A, Rückert JC, et al. Teratogenetic maternofetal transmission and prevention of diabetes susceptibility. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 91: 247-58.
107. Harder T, Plagemann A, Rohde W, et al. Syndrome X-like alterations in adult female rats due to neonatal insulin treatment. *Metabolism* 1998; 47: 855-62.
108. Plagemann A, Harder T, Janert U, et al. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinaemic offspring of gestational diabetic mother rats. *Dev Neurosci* 1999; 21: 58-67.
109. Plagemann A, Harder T, Melchior K, et al. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport* 1999; 10: 3211-6.

110. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes. *JAMA* 1997; 278: 1078-83.
111. Weijers RNM, Bekedam DJ, Simulders YM. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002; 25: 72-7.
112. Yalcin HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy: Could it be standardized for every population ? *Am J Perinatol* 1996 Jul; 13(5): 317-20.
113. Tanir HM, Sener T, Gurer H, et al. A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(4): 241-4.
114. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, et al. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 179-85.
115. Cousins L, Baxi L, Chez R, et al. Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 493-6.
116. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: Implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86: 989-93.
117. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, et al. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 1996; 39(8): 976-83.
118. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20(11): 1717-23.
119. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, et al. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy. Validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: 1602-7.