T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET TARAMASINDA TEK BASAMAKLI 75 gr GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE İKİ BASAMAKLI 50 gr – 100 gr GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE POSTPARTUM GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE KORELASYONLARININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kutlay AYTAŞ YAZANEL

Antalya, 2015

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET TARAMASINDA TEK BASAMAKLI 75 gr GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE İKİ BASAMAKLI 50 gr – 100 gr GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE POSTPARTUM GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE KORELASYONLARININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kutlay AYTAŞ YAZANEL

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2015

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2014-137 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin planlanmasında ve gerçekleşmesinde yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof.Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU'na,

Eğitim süresi boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, dostluklarını paylaştığım, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tezi hazırlamam sırasında manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve doğacak olan bebeğimize;

Ve ayrıca bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan, maddi, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	**ii**
Tablolar Dizini	**iii**
Şekiller Dizini	**v**
Grafikler Dizini	**vi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. İnsülin ve Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. İnsülin	3
2.1.2. HbA1c	4
2.1.3. Fruktozamin	5
2.1.4. Diyabetes Mellitus	5
2.2. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	8
2.2.1. Gebelikte hormonlar ve sitokinlerin metabolik etkileri	10
2.2.2. Gestasyonel diyabette oluşabilecek maternal ve fetal etkiler	17
2.2.3. Gestasyonel diyabetin tedavisi	19
2.2.4. İntrapartum maternal glisemik kontrol	20
2.2.5. Gestasyonel diyabeti olan hastaların postpartum takibi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	**23**
3.1. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	**26**
5. TARTIŞMA	**39**
6. SONUÇLAR	**45**
7. ÖZET	**46**
8. ABSTRACT	**48**
9. KAYNAKLAR	**50**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
CC	Carpenter-Coustan
CDA	Canadian Diabetes Association (Kanada Diyabet Cemiyeti)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
EPO	Eritropoetin
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	Prolaktin ve büyüme hormonu
GLUT	Glukoz Transporter
GYT	Glukoz yükleme testi
HAPO	Hiperglisemi ve Gebelikteki Olumsuz Sonuçlar
Hb1Ac	Glukolize hemoglobin
hCG	Human koryonik gonadotropin
HPL	Human plasental laktojen
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu)
IRS	İnsülin reseptör substrat
NDDG	National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PRL	Prolaktin
RSD	Respiratuvar distres sendromu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Glukoz transport proteinleri	**4**
2.2.	Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması	**6**
2.3.	Bazı dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri	**15**
2.4.	Gestasyonel diyabet tanısında 2 saatlik 75 gr OGTT (IADPSG) eşik değerleri	**16**
2.5.	Gestasyonel diyabet tanısında 3 saatlik 100 gr OGTT (Carpenter-Coustan) eşik değerleri	**16**
2.6.	OGTT önkoşulları	**17**
4.1.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların demografik özellikleri, test yapılma haftası HbA1c, fruktozamin bakılma haftaları	**27**
4.2.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların BMI açısından karşılaştırılması	**28**
4.3.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların OGTT sonuçları	**29**
4.4.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupların tedavi şekilleri, preeklampsi gelişimi, preterm doğum ve makrozomi açısından karşılaştırılması	**29**
4.5.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupların gebelikte ve postpartum bakılan HbA1c, fruktozamin değerleri ve postpartum OGTT değerlerinin karşılaştırılması	**30**
4.6.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupların doğum şekilleri açısından karşılaştırması	**32**

Tablo		Sayfa
4.7.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan gruplarda, postpartum 6. haftada WHO kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalar	**33**
4.8.	Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupların, postpartum 6. haftada ADA kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalar	**34**
4.9.	Tek basamaklı OGTT ve iki basamaklı OGTT ile tanı alan grupta WHO kriterlerine göre belirlenen postpartum normal ve anormal glukoz değeri olan hastalarda gebelikte bakılan HbA1c değerlerinin karşılaştırması	**34**
4.10.	Tek basamaklı OGTT ve iki basamaklı OGTT ile tanı alan grupta ADA kriterlerine göre belirlenen postpartum normal ve anormal glukoz değeri olan hastada gebelikte bakılan HbA1c değerlerinin karşılaştırması	**37**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi (ACOG Committee opinion no 435, Haziran 2009'dan modifiye)	**22**
4.1.	Hasta akış şeması	**26**

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik		Sayfa
4.1.	75 gr OGTT ile tanı alan grup ile 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grubun BMI oranları	**28**
4.2.	75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c'nin Q-Q plot eğrisi	**31**
4.3.	50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c'nin Q-Q plot eğrisi	**31**
4.4.	75 gr OGTT ve 50 gr-100 gr OGTT tanı alan grupta sezaryen doğum ve normal doğum oranlar	**32**
4.5.	75 gr OGTT ile tanı alan grupta gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi	**35**
4.6.	50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi	**36**
4.7.	Gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi	**36**
4.8.	Gebelikte bakılan HbA1c'nin ADA kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi	**38**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerde görülme sıklığı %3 ile %25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). GDM'li gebelikler maternal ve fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir.

GDM; polihidramniyoz, intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, fetal makrozomi ve buna bağlı olarak oluşabilecek travmatik vajinal doğum, yeni doğanda hipoglisemi, yetersiz emme, maternal hiperglisemi gibi morbiditelere ve mortaliteye neden olabilmektedir. GDM'si olan gebelerin tedavisi ile hem maternal, hem de fetal komplikasyonları belirgin olarak azaltmak mümkündür. GDM ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, tedavi ile perinatal mortalite, omuz distozisi ve doğum travmasının azaldığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, tedavi ile 4000 gr üzerinde fetüs doğum oranının %21'den %10'a, preeklampsinin ise %18'den %12'ye düştüğü bulunmuştur (2).

GDM tanısı alan kadınların bir kısmında glikoz intoleransı, doğum sonrası normale dönerken, yaklaşık %60'ında, neredeyse 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişmektedir (3). Bu durumda American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'un tavsiyesi, GDM'si olan hastalara postpartum 6 ve 12. haftalarda plazma açlık glukozu bakılması veya 75 gr 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılmasıdır (5). Postpartum süreçte testin yapılma sıklığı netliğe kavuşmamıştır, bu konuda American Diabetes Association (ADA)'ın önerisi gestasyonel diyabet tanısı almış ve postpartum normal sonuca sahip olan hastalarda en azından 3 yılda bir 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıdır (4).

Günümüzde GDM taraması ile ilgili gerekli görüş birliği sağlanamamıştır. Birçok kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir.

Gestasyonel diyabet taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif taramada risk grubundaki gebeler taranmaktadır.

Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilmektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, sonra gerekirse 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

IADPSG *(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)* 1998 yılında diyabet ve gebelikle ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan *Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome (*HAPO) çalışmasını planlamıştır. IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir (6). Bu çalıştayda, bugün için tek basamaklı 75 gram OGTT yapılması, test eşik değerleri olarak açlık kan şekeri (AKŞ)'nin ≥92 mg/dl, 1. saat kan şekeri (KŞ)'nin ≥180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozuksa GDM tanısı konulması önerilmiştir (6).

Gestasyonel diyabet, olumsuz maternal ve fetal etkilerinin yanı sıra gebelikten sonra hastanın ilerleyen yaşamında tip2 diyabetes mellitus (DM) risk artışına sebep olmaktadır. GDM'nin etkileri net olarak gösterilmiş olsa da tarama ve tedavisinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda gestasyonel diyabeti taramada gündemde olan tek basamaklı 75 gr OGTT (IADPSG kriterlerine göre) ve iki basamaklı 50 gr OGTT-100 gr OGTT'yi (Carpenter-Coustan kriterlerine göre) kıyasladık ve bu kıyaslamada postpartum değerlendirmeyi kullandık. İki farklı test ile gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların postpartum süreçte yapılan 75 gr OGTT, HbA1c ve fruktozamin değerleri dikkate alınarak birbirlerine olan üstünlükleri belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda, her iki yöntem sonrası tanı konulan hastalardaki maternal-fetal sonuçlar değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin ve Diabetes Mellitus

2.1.1. İnsülin

İnsülin iki zincirli polipeptid yapıda bir hormondur. İnsülinin proinsülin denilen daha büyük bir öncü molekülden kaynaklandığı bilinmektedir. Proinsülin biyolojik olarak aktif bir hormon değildir. Yapısında 31 aminoasitli, A ve B zincirlerini bağlayan bir peptid olan C zinciri de bulunur (7). Proinsülinin yapısında bulunan C zinciri, tripsine benzer bir enzimle ayrılır ve oluşan aktif insülin dolaşıma verilir. İnsülin üretimi, birçok fizyolojik olaylardan etkilenir, ancak bunlar arasında en önemli düzenleyici faktör kandaki plazma glukoz konsantrasyonudur.

Yemeklerden sonra artan glukoz konsantrasyonuna karşı önce hızlı ancak kısa süren bir akut insülin sekresyonu olur (erken faz), bunu daha yavaş ilerleyen bir kronik cevap takip eder (geç faz). Bu kronik yanıt, uzun süreli glukoz artışına karşı insülin bazal sekresyonu şeklindedir. Böylece yemekler arasında insülin düzeyleri sıfıra inmez, sürekli bir salgılanma olmuş olur. İnsülin salınımını uyaran ve inhibe eden faktörler vardır. Glukoz, mannoz, lösin, vagal uyan ve sülfanüre gibi oral diyabetikler insülin salınımını uyarır. Arjinin, beta adrenerjik uyan, gastrin, sekretin gibi maddelerde glukoza bağlı insülin salınımını güçlendiren faktörlerdendir. İnsülin salınımı, alfa adrenerjik uyaran, somatostatin ve diazoksit, fenitoin bazlı ilaçlar tarafından inhibe edilir. İnsülin, dokulardaki etkilerini insülin reseptörlerine bağlanarak gösterir.

Tüm dokularda insülin reseptörü olmakla birlikte insülinin çizgili kas, yağ dokusu, karaciğer üzerindeki metabolik etkileri çok daha belirgindir. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi hızlandırır. VLDL kolesterol, trigliserit ve protein sentezini arttırır. Glikojenoliz, glukoneogenez ve ketogenezi inhibe eder. İnsülin çizgili kasta karaciğer de olduğu gibi anabolik etkilere sahiptir. Aminoasit transportunu ve ribozomal protein sentezini uyararak, protein sentezini artırır. Glukoz transportunu, glikojen sentetaz aktivitesini arttırıp, glikojen fosforilasyonunu inhibe ederek glikojen sentezini hızlandırır. İnsülinin yağ dokusunda lipoprotein sentetazı uyarır ve yağ dokusu tarafından trigliserit sentezi için hücre içine alınabilecek olan yağ asidi düzeylerinin artması sağlanır. Yine trigliserit sentezi için gerekli olan alfa gliserol fosfatın öncüsü glukozun yağ dokusu hücreleri içine alımını uyarır (8).

Hücre membranı, glukoz gibi hidrofilik maddeler için geçirgen değildir. Bu nedenle glukozun hücre içine transportu sitozolik membran boyunca uzanan GLUT adı verilen transport proteinleri tarafından sağlanır. Hücre membranına yerleşmiş bulunan ve kolaylaştırılmış transport işlemini sağlayan glukoz transport proteinlerinin özellikleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (8). Barsak epiteli ve böbrekte, glukoz transportu için transport proteinleri dışında enerji bağımlı sodyum-glukoz pompası da glukoz transportunda görev alır. Diğer dokularda ise enerji bağımlı, olmayan ve yüksek glukoz konsantrasyonundan düşük glukoz konsantrasyona geçişi sağlayan pompa sistemleri bulunur. Özet olarak diyabetes mellitus karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının kronik bir bozukluğudur ve insülin diyabetes mellitus patofizyolojisinde rol alan kilit hormondur.

Tablo 2.1. Glukoz transport proteinleri.

Adı	Bulunduğu Doku
GLUT1	Kan beyin bariyeri, Eritrosit Tüm dokular
GLUT2	Böbrek, Barsak serozası, Karaciğer, Pankreas beta hücreleri
GLUT3	Nöronlar
GLUT4	Kas ve yağ doku
GLUT5	Jejenum, Karaciğer, Spermatozoa

2.1.2. HbA1c

Glukolizehemoglobin, insan eritrositlerinde düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirleri N terminal amino grupları ile glukozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Normalde HbAlc, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak %4'ünü oluşturur. Kan glukoz miktarı normali aşarsa, glukoz proteinlere kovalen bağ ile bağlanır. Glukoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır ve glukoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. HbA1c, eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık son üç aylık plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde HbAlc tayini kullanılacak yöntemlerden biridir. Objektif bir testtir, yemek ve egzersizden etkilenmez.

DCCT (Diabetes control and complications trial) çalışmasına göre HbAlc'nin non-diyabetik üst sınırı %6,1'dir (ortalama %5,9±2 standart sapma) yine DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde HbA1c'de %1'lik artış ortalama kan glukoz düzeyinde yaklaşık 35 mg/dl artışı yansıtır (9).

Bazı araştırmacılar glukozilehemoglobin düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda, gestasyonel diyabetin daha yakından takip edilmesi açısından doğum hekimini uyarması gerektiğini ve fetüsün makrozomik olma olasılığını arttırdığını öne sürmüşlerdir (10).

Ayrıca gebeliğinin erken dönemlerinde tarama testinden geçirilmemiş olan gestasyonel diyabetli hastalarda glukozillenmiş hemoglobin düzeylerinin belirlenmesi yararlı olmaktadır (10). Bu hastalarda üçüncü trimesterde HbA1c'nin yüksek bulunması bir süredir kan glukoz kontrolünün iyi yapılmadığını göstermesi açısından önemlidir.

2.1.3. Fruktozamin

Fruktozamin; son iki-üç haftalık ortalama kan glukoz düzeylerini yansıtır. Fruktozamin, glukozillenmiş plazma protein düzeylerini gösterdiğinden, serum protein konsantrasyonlarındaki değişikliklerden kolayca etkilenir. 3 gr/dL'den düşük albümin değerlerinde fruktozamine bakılmamalıdır. Tedavide yapılan bir değişikliğin, glisemik kontrol üzerine etkisinin daha kısa sürede gözlenmesi açısından önemlidir. Hemoglobinopatiler gibi (Hb S ve Hb C gibi) eritrosit ömrünün azaldığı durumlarda ve HbA1c ölçümlerinin doğru yapılamadığı hemolitik anemi gibi olgularda fruktozamin düzeylerine bakılması önerilmektedir. Yapılan birçok çalışmada fruktozamin, Hb A1c ve annenin önceki kan glukoz seviyeleri ile fetal makrozomi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11,12).

2.1.4. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden, insülin sekresyonu azlığı veya insülinin etkisinde azlık ve bazen de her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan ve karakteristik olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda, zamanla hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar (13). DM, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp, değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Son olarak 2007 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından yapılan sınıflama Tablo 2.2'de yer almaktadır (13).

Tablo 2.2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması.

Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması
I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan beta-hücre harabiyeti) **A**. İmmün kaynaklı **B.** İdiyopatik
II. Tip 2 DM (insülin direncine bağlı relatif insülin yetmezliği veya insülin sekresyonunda defekt)
III. Diğer spesifik tipler **A**. Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar 1- Kromozom 12, HNF 1-alfa (MODY 3) 2- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2) 3- Kromozom 20, HNF-1-alfa (MODY 1) 4- Kromozom 13, insülin promotor faktör (MODY 4) 5- Kromozom 17, HNF-1-beta (MODY 5) 6- Kromozom 2, NöroD1 (MODY 6) 7- Mitokondrial DNA 8- Diğerleri **B**. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar 1- Tip A insülin rezistansı 2- Rabson Mendehall sendromu 3- Lipoatrofik diyabet **C**. Egzokrin pankreas hastalıkları 1- Pankreatit 2- Travma 3- Neoplazi 4- Hemokromatozis 5- Fibrokalkinöz pankreatik patoloji 6- Diğerleri **D**. Endokrinopatiler 1- Akromegali 2- Cushing Sendromu 3- Glukagonoma 4- Feokromositoma 5- Hipertiroidizm 6- Somatositatinoma 7-Aldosteronoma 8-Diğerleri **E**. İlaç ve kimyasal maddelerin indüklediği diyabet **F**. Enfeksiyonlar 1- Konjenital rubella 2- CMV 3- Diğerleri **G**. İmmün kaynaklı diyabetin sık görülmeyen formları **H**. Diyabetin bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar 1- Down Sendromu 2- Klinefelter Sendromu 3- Turner Sendromu 4- Wolfram sendromu 5- Laurance-Moon-Biedl sendromu 6- Prader Willi sendromu 7- Diğer nedenler
IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

(Herhangi bir tipteki diyabetes mellituslu hasta hastalığın bir döneminde insülin gereksinimi duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez)

Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Diyabetes mellitus tanı kriterleri 2012 yılında "American Diabetes Association (ADA)" tarafından yeniden düzenlenmiştir (14).

1. Diyabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları ile beraber son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve üstü ise veya
2. Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) (Açlık en az 8 saat hiçbir kalori almamak demektir) veya
3. 75 gr OGTT sırasında 2. saat plazma glikoz değeri ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L) ise veya
4. HbA1c seviyesinin %6,5 ve üzerinde olmasıdır.

Ayrıca diyabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan, ancak normal gruba da dahil edilemeyen bir ara grup daha bulunmaktadır. Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glikoz toleransı olarak adlandırılan bu gruptaki kişilerin gelecekte diyabet geliştirme riski göreceli olarak yüksektir. Bunlar günlük hayatlarında genellikle normal glikoz ve glukolizehemoglobin seviyelerine sahiptirler. Amerikan Diyabet Birliği, açlık kan şekerleri ve OGTT değerlerine göre prediyabet kategorilerini belirlemiştir (15).

Prediyabet tanı kriterleri

American Diabetes Association (ADA)'a göre belirlenen prediyabet kriterleri (14);

1) Bozulmuş açlık glukozu; Açlık kan şekerinin 100 ile 125 arasında olması (5,6 - 6,9 mmol/L) veya
2) Bozulmuş glukoz toleransı: 75 gr OGTT 'de 2. saatte bakılan kan şekerinin 140 ile 199 arasında olması (7,8 - 11,0 mmol/L) veya
3) HbA1C seviyesi %5,7- %6,4 arasında olmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre prediyabet kriterleri ise (16);

1) Bozulmuş açlık glukozu; Açlık kan şekerinin 110 ile 125 arasında olması (5,6 - 6,9 mmol/L) veya
2) Bozulmuş glukoz toleransı: 75 gr OGTT 'de 2. saatte bakılan kan şekerinin 140 ile 199 arasında olması (7,8 - 11,0 mmol/L)

Tip 1 DM: Daha önceleri insülin bağımlı diyabetes mellitus ve juvenil başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan bu durum genellikle pankreas beta-hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu oluşur. Hastaların yaklaşık %85-90'ında islet hücrelere, insüline ve glutamik asit dekorboksilaza karşı otoantikorlar saptanır (17). Bazı HLA tipleri tip1 diyabet için genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyreder ve insülinin dışarıdan yerine konulması ile tedavi edilir (14, 15, 17). Tip 1 DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır.

Tip 2 DM: Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini bu grup oluşturur (13). Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve obeziteye bağlı periferik insülin direncinin beta-hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Aile anamnezi dikkat çekicidir. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülür**.**

Diğer Spesifik Tipler: Glukoz toleransında bozulmayla seyreden birçok hastalık ve sendromların toplandığı gruptur**.**

GESTASYONEL DİYABET

2.2. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. Gebelik, postprandial glukoz değerlerinde artış ve gebeliğin son dönemlerinde artan insülin cevabı nedeniyle diyabetojen olarak tanımlanmıştır. Aslında erken gebelik haftaları artan maternal yağ depoları ve azalan serbest yağ asidi konsantrasyonları nedeniyle anabolik bir süreçtir. Garcia-Patterson (18) ve arkadaşları erken gebelikte maternal insülin ihtiyacında ciddi azalma tanımlanmıştır. İnsülin ihtiyacındaki bu azalma insülin duyarlılığında artış, bulantı, fetüsün glukoz kullanımı ve artan maternal insülin salgısı gibi faktörlere bağlıdır. Glukoz intoleransı olmayan kadınlarda yapılan çalışmalar gebeliğin erken dönemlerinde glukoz metabolizmasında olan önemli değişiklikleri göstermiştir.

İlerleyen gebelik haftalarında intravenöz glukoz verilmesine cevap artan insülin salgısı ile olur. İnsülin konsantrasyonu, zayıf kadınlarda insülin duyarlılığındaki azalmaya bağlı olarak obez kadınlara göre daha fazladır. Farklı çalışmalarda Bellman (19), Lind ve arkadaşları (20), Burt ve Davidson (21) intravenöz insülin infüzyonunu takiben insülinin ortamdan çekilme hızının gebe olamayan kadınlarla karşılaştırıldığında gebeliğin son dönemi ile belirgin fark yoktu. Catalano ve ark. (22), öglisemik klemp tekniği kullanarak gebeliğin ilerleyen haftalarında insülin kleransında zayıf gebelerde %20 ve obez gebelerde %30 artış bildirmiştir.

İlerleyen gebelikle birlikte açlık glikozunda düşüş, erken gebelikte plazma hacmindeki, geç gebelikte ise fetoplasental glukoz kullanımındaki artışın sonucu olabilir. Kalhan ve Cowett (23,24) yaptıkları kesitsel çalışmalarda, izotop yöntemleri kullanarak ilk kez geç gebelikte açlık hepatik glikoz salınımında artıştan bahsetmiştir. Dokuların insülin direnci başlıca iskelet kasları olmak üzere, karaciğer ve periferik dokuları içermektedir. Artmış açlık insülinine rağmen, maternal hepatik glukoz yapımındaki artış, normal glukoz toleransı olan kadınlarda, azalmış maternal hepatik glukoz duyarlılığı ile açıklanır. Son yıllarda, minimal model ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp gibi yöntemler periferik insülin duyarlılığını ölçme olasılığını artırmıştır (25).

Erken gebelikte zayıf kadınlarda Catalano ve ark. (26) öglisemik-hiperinsülinemik klemp yöntemini kullanarak maternal periferik insülin duyarlılığında %40 azalma bildirmiştir. Oysa klemp ve residuel hepatik glukoz yapımı sırasındaki insülin konsantrasyonundaki değişiklikler düzeltildikten sonra, insülin duyarlılığı sadece %10 azalır. Buna karşılık, obez kadınlarda erken gebelikte gebelik öncesi döneme kıyasla insülin duyarlılık indekste %15 artış saptanmıştır (27). İnsulin kullanan bazı kadınlarda erken gebelikte saptanan insülin ihtiyacındaki azalma, özellikle döllenme öncesinde insülin duyarlılığı azalmış olanlarda, gebelikte ortaya çıkan insülin duyarlılığında artışın sonucudur.

Gebelikte insülin duyarlılığının azalması büyük oranda, human plasental laktojen, progesteron, östrojen, kortizol ve prolaktin gibi plasental ve maternal hormonların artışına bağlanırken, yeni bulgular leptin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve resistin gibi yeni insülin direnci mediatörlerine odaklanmıştır (28). Bu mediatörler arasında TNF-α ve leptin plasentadan salınmakta ve insülin direnci gelişiminde ana rol oynamaktadır. Diğer plasental hormonlarla birlikte yapılan çoklu

değişken stepwise regression analizi TNF-α'nın gebelikteki insülin duyarlılığındaki azalmanın yaklaşık yarısından sorumlu güçlü bağımsız insülin duyarlılığı göstergesi olduğunu göstermiştir (28).

Gebelik dolaşımda lökosit aktivitesinin arttığı düşük dereceli inflamatuar bir durumdur (29). Gebelikte görülen bu inflamasyonda maternal obezite artışı da etkindir. Bu düşük dereceli inflamasyon artışı term gebeliği olan obez kadınlarda görülür ki bu durum maternal yağ doku ve plasenta ile ilgili makrofaj infiltrasyonu kaynaklıdır. İnflamasyondaki artış dolaşımdaki C-reaktive protein ve interlökin-6 artışı ile de ilişkilidir. Bu inflamatuar faktörlere bağlı artan substrat kullanılabilirliği fetus gelişimi ve makrozomi ile sonuçlanır.

2.2.1. Gebelikte hormonlar ve sitokinlerin metabolik etkileri

a) Hormonlar

Human plasental laktojen (HPL veya koryonik somatomammotropin)

Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan bazı invitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen HPL, insülin duyarlılığını azalttığı görülmüştür. Son trimesterde gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda HPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde HPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine HPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile HPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (30).

Östrojen ve progesteron

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron, esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci trimesterden itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (30). Östrojen de benzer şekilde 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin %80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri birbirine zıt yöndedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen

tarafından arttırılmaktadır. Progesteron ise, insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir.

Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progestrona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (31).

Human koryonik gonadotropin (hCG)

İlk trimesterde başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve sona doğru daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber, korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncülerinden pregnolon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte olup karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (32).

Glukagon

Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır.

Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık söz konusudur. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratacak bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (33).

Prolaktin ve Büyüme hormonu (GH)

Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemisi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasına neden olmuştur (31). GH düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonun glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler

Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (34). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'nin etkileri baskın iken, HPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak son trimesterde tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır (35).

b) Sitokinler

TNF-α ve IL-6'nın insülin direnci üzerine etkisi

GDM gelişiminde asıl neden insülin direncidir. Önceki bilgiler ışığında gebelikte bazı hormonların (östrojenler, progesteron, human plasental laktojen, plasental adrenokortikotropik hormon, plasental büyüme hormonu varyantı gibi) artışı ile dokuların insülin duyarlılığı azalmasında ana neden olarak kabul edilmekteydi.

Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-α ve IL-6'nın insülin sinyal yolları ile yarışarak tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncine neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (36,37). Mevcut çalışmalara göre dolaşımdaki IL-6'nın %10-35'i yağ dokusundan salınmaktadır ve IL-6 ile yağ doku artışı arasında korelasyon gösterilmiştir (38,39,40). TNF-α'nın gebelikte de insülin direnciyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36, 37, 41). Yapılan bir çalışma döllenme öncesi ve geç gebeliğe kadar TNF-α'nın insülin duyarlılığındaki değişiklikler ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir (28). Diğer plasental hormonlarla birlikte yapılan çoklu değişken stepwise regression analizi TNF-α'nın gebelikteki insülin duyarlılığındaki azalmanın yaklaşık yarısından sorumlu güçlü bağımsız insülin duyarlılığı göstergesi olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışma ise yine gestasyonel diyabetli gebelerde TNF-α'nın arttığını göstermişlerdir ve artışı hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres ve inflamatuar değişiklikler ile açıklamışlardır (37).

Obez bireylerde ve diyabetikler de yapılan çalışmalarda hücre içinde insülin sinyalizasyonu için gerekli olan tirozin kinaz aktivitesi, IRS-1 (insülin reseptör substrat-1), IRS-2 ve P85 aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. TNF-α yüksekliğinin hücre içi reseptör otofosforilizasyonunu ve IRS fosforilizasyonunu engelleyerek postreseptör defektlere sebep olduğu ve bu yolla insülinin hedef dokuya etki etmesini engellediği düşünülmektedir (23,42,43,44).

TNF-α ve IL-6'nın insülin direnci üzerinden diyabete sebep olduğu ve diyabette nonenzimatik glikozilasyon ile oluşan son ürünlerin makrofajlara bağlanarak, yine bu sitokinleri uyarması kabul gören mekanizmalardandır (45,46).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glikoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glikoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (47,48). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %3 ile %25 arasında değişmektedir (15). Reprodüktif çağda artan obezite ve etnik yapıya bağlı olarak insülin rezistansı arttığı düşünülürse oranlar şaşırtıcı değildir.

GDM taraması / tanısı

Gestasyonel diyabet, 1881'de J. Matthews Duncan tarafından gebelikte başlayan doğum sonrası gerileyen diyabet olarak gözlemlenmiştir (49). 1950'de WPU Jackson tarafından, kadınlarda görülen fetal makrozomi ve ölü doğumun büyük olasılıkla diyabet kaynaklı olabileceği rapor edilmiştir (50) ve 1957 Elsie Reed Carrington (51) tarafından gestasyonel diyabet tanımlanmıştır. Bu süreçte Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 3 saatlik 100 gr OGTT kullanılmaya başlanmış ve ABD Ulusal Sağlık Örgütü kriterleri baz alınmıştır. 1964'de O'Sullivan and Mahan (52) gebe kadınlarda 3 saatlik 100 gr OGTT'nin yapılabileceğini planlamış ve 752 kadından oluşan 3 saatlik 100 gr OGTT yapılan 2. ve 3. trimesterdeki hastaların sonuçlarını kaydetmiştir. Daha sonra 1013 hastadan oluşan retrospektif ikinci bir çalışma yapmıştır. İki ve daha fazla anormal glukoz değeri olan sonuçların tek anormal glukoz değeri olandan daha güvenilir olduğu kanısına varmıştır ve "O'Sullivan" kriterleri 1970'lere kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu eşik değerler için Somogyi–

Nelson tekniği ile venöz kan kullanılmaktadır. Laboratuvarlarda kullanılan değişik plazma serum eşik değerlerinde oluşan farklılıklardan dolayı 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından yeni eşik değerler oluşturuldu. Zaman içinde test tekniğinde olan değişiklerden dolayı Carpenter-Coustan kriterleri geliştirilmiştir. ACOG ise NDDG ve Carpenter-Coustan (C&C)'ın her ikisinin de kullanılabilir yöntemler olduğunu belirtmiştir (53). Daha sonra 2011 yılında C&C kriterleri American Diabetes Association (ADA) tarafından onaylandı ve bu kriterler ADA önerilerine dahil oldu (54). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise GDM için gebe olmayanlarda da kullanılan 75 gr OGTT ile 2 saatlik test eşik değerlerini baz almıştır (55). Gestasyonel diyabet için de, gebe olmayanlarda kullanılan bozulmuş glukoz toleransı değerleri; açlık kan şekeri değeri <126 mg/dL (6.99 mmol/L) ve ikinci saat kan şekeri değeri 140–199 mg/dL (8.27–11.05 mmol/L)arasında olmasını tanımlanmıştır (55). Açlık kan şekeri ≥126 mg/dL, ikinci saat kan şekeri ≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) olduğunda ise diyabet olarak tanımlanır (55). Farklı glukoz yükleme testlerinin ve farklı kriterlerin kullanımı nedeniyle GDM prevalansı ve tedavi sonuçları hakkında bilgi vermek zor bir hal almıştır.

Gestasyonel diyabetin taranması amacıyla günümüzde tek veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Gebeliğin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı 24- 28. gestasyon haftalarındaki bütün gebelere GDM taraması yapılmalıdır (56,57). Günümüzde halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr oral glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, sonra gerekirse 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

IADPSG *(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)* 1998 yılında diyabet ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan bir çalışma planlanmıştır. HAPO çalışması adı verilen bu çalışma prospektif, kör, uluslararası, çok merkezli (9 ülke ve 15 merkez) olarak 25.505 gebede yapılmıştır. Çalışmada toplam 23.316 hastanın sonuçları ele alınarak, 75 gram OGTT kullanılmış ve her bir standart sapma glukoz seviyesinde yükselme ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmada primer sonuçlar olarak makrozomi, primer sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve kordon kanında C peptid (fetal insülin düzeyi göstergesi) düzeyinin 90 persentilden daha fazla olması olarak kabul etmiş (6). Sekonder sonuçlar olarak ise preeklampsi, prematür

doğum, omuz distozisi, hiperbilirubinemi ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmada artan glukoz seviyesi ile primer sezaryen oranının, doğum ağırlığının 90. persentilden yüksekte olmasının ve klinik neonatal hipoglisemi sıklığının arttığı bulunmuştur (6).

IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir (6). Bu çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gr OGTT yapılması, test eşik değerleri olarak AKŞ'nin ≥92 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozuksa GDM tanısı konulması önerilmiştir (6).

Birçok dernek ve kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, dernekler arasında bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir. Bazı dernek ve kuruluşların kullanılan testlerdeki eşlik değerleri Tablo 2.3'de verilmiştir (58).

Tablo 2.3. Bazı dernek ve kuruluşların önerdikleri test tipleri ve eşik değerleri.

Dernekler	Basamak	Glukoz (gr)	AKŞ (mg/dl)	1-h	2-h	3-h	Yüksek değer sayısı
CC	2	100	95	180	155	140	2
NDDG	2	100	105	190	165	154	2
ADA	2	75	95	180	155		2
CDA	2	75	95	191	160		2
WHO (2013)	1	75	92-125	180	153-199		1
IADPSG	1	75	92	180	153		1

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, AKŞ: Açlık kan şekeri, CC: Carpenter-Coustan, CDA: Kanada Diyabet Cemiyeti, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

a) Tek aşamalı glukoz toleransı-tarama ve yaklaşımı

2010'da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) gestasyonel diyabet tanısı koymada yeni kriterler belirledi. Bu kriterler HAPO Çalışması adı altında yapılan çok uluslu geniş kapsamlı bir çalışma sonucu ortaya çıkmıştır. Gestasyonel diyabet için yeni IADPSG kriterleri küresel olarak ve ADA tarafından ABD'de çoğunlukla kabul edilmiştir, fakat 3 saatlik test ile tanı konulan gestasyonel diyabeti olan hasta oranlarının %8-10'dan %18'e yükselmesine neden olmuştur (59).

Buna göre 24-28. gebelik haftalarında yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi sonucunda belirlenen değerler Tablo 2.4'de belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Gestasyonel diyabet

Glukoz Ölçümü	Glukoz konsantrasyon eşiği
Açlık plazma glukoz değeri	92 mg/dL (5.1 mmol/L)
1. saat glukoz değeri	180 mg/dL (10.0 mmol/L)
2. saat glukoz değeri	153 mg/dL (8.5 mmol/L)

b) İki aşamalı glukoz tolerans –tarama yaklaşımı

Tek basamaklı testin kullanımına ilişkin tartışmalar devam ederken tüm dünyada GDM taramasında standardizasyon sağlamaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Kısa ve uzun vadede maternal- fetal fayda ve riskler ve maliyet açısından daha çok çalışma yapılaması gerekliliği belirtilmekte ve bu süreçte iki basamaklı testin kullanılmaya devam edilmesi önerilmektedir(60).

Sonuç olarak ACOG, GDM tanısında iki aşamalı protokolü kullanmaya devam etmeyi onaylayan bir bülten yayınladı (60,61). Buna göre;

- Pre-gestasyonel diyabet ve gestasyonel diyabet için riskli kadınlar erken taranmalı,
- 24-28. gebelik haftasında GDM taramasında iki basamaklı test kullanılmalı,
- Açlık ya da tokluk durumu dikkate alınmadan 50 gr'lık glukoz yükleme testi ile tarama yapılmalı, üst sınır uygulayan merkeze göre 135 ya da 140 olarak belirlenir.
- Seçilen eşiği aşan hastalar için 100 gr 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Tablo 2.5'de belirtilen değerlerden iki pozitif sonucu olan gebe GDM olarak kabul edilmelidir.

Tablo 2.5. Gestasyonel diyabet tanısında 3 saatlik 100 gr OGTT (Carpenter-Coustan) eşik değerleri.

GDM için değerlendirme	Plazama glukoz değeri
Açlık	95 mg/dL (5.3 mmol/L)
1.saat	180 mg/dL (10.0 mmol/L)
2.saat	155 mg/dL (8.6 mmol/L)
3.saat	140 mg/dL (7.8 mmol/L)

Tablo 2.6. OGTT önkoşulları.

1 saatlik 50 gr glukoz tolerans testinde 135 ya da 140 ve üzeri değer olması
8-14 saatlik açlık
Karbonhidrat ≥ 150 gr dahil 3 gün boyunca karbonhidrat yükleme
Test sırasında oturuyor olunmalı ve test sırasında sigara içilmemeli
İki ya da daha fazla değer bir araya gelmeli

2.2.2. Gestasyonel diyabette oluşabilecek maternal ve fetal etkiler

Gestasyonel diyabette tarama ve tanı testlerinin amacı, erken tanı koyarak kan şekerlerindeki olabilecek yükselmelerin anne ve bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. Gestasyonel diyabette gelişebilecek maternal ve fetal morbiditeler sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (62). Gestasyonel diyabette perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz seviyesidir (63). Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok mortalite ve morbidite oranları azalır. 2008 HAPO çalışması verilerine göre gestasyonel diyabette gelişen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen plazma glukoz düzeyleri ve HbA1c değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (64,65).

Gestasyonel diyabetin komplikasyonları arasında en çok üzerinde durulan makrozomidir (67). Makrozominin genel kabul görmüş tanımı bebeğin doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olmasıdır (68). Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabette makrozomi insidansı %16–29 olarak bildirilmekteyken, gestasyonel diyabeti olmayanlarda bu oran %10'dur (69). Makrozomi gelişimindeki ana sebep maternal hiperglisemi neticesinde gelişen fetal hiperinsülinemidir. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. İnsülin bağımlı olmayan beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez (71). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, LGA (Large Gestational Age) bebeklerden farklı olarak, iskelet sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi antropometrisi (72); omuz distosisi ve beraberinde brakiyal pleksus yaralanması, klavikula kırığı, operatif doğum ve neonatal hipoglisemi riskini arttırır (73). Önceden iri bebek doğurmuş olmak, obezite, multiparite, gün aşımı, OGTT 'de tek değer pozitifliği de makrozomi ile ilişkilidir (73). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada GDM'si olan ve olmayan anne bebeklerinde doğum ağırlığı ya da makrozomi sıklığı açısından bir fark

saptanmamıştır (74). Makrozominin ortaya çıkarttığı asıl problemler sezaryen ya da enstrümental doğum oranlarını arttırması, brakiyal pleksus zedelenmesi yada klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve neonatal hipoglisemiye yol açabilmesidir. Yapılan bir çalışmada GDM'si olan annelerde sezaryen oranını %30, kontrol grubunda ise %20 olarak bulunmuştur (68). Bu çalışmada GDM'si olan anneler gebelikte tedavi almışlar ve bebeklerin doğum ağırlıkları normal değerlendirilmiştir (68). Bu da klinik pratikte GDM'si olan hastalarda daha düşük doğum ağırlıklarında bile sezaryen yapma eğilimi olduğunu akla getirmektedir. Brakiyal pleksus zedelenmesi riskinin, artmış doğum ağırlığı, enstrümental vajinal doğum ve glukoz intoleransı varlığında arttığı gösterilmiştir (75). Ancak brakiyal pleksus zedelenmelerinin sadece %6'sının annelerinde GDM tespit edilmiştir (75). Brakiyal plexus zedelenmesi sonucu hastaların %5-22'sinde kalıcı sekel bırakmaktadır (75). Sonuç olarak GDM'si olan hastalarda bu komplikasyonlardan kaçınmak için proflaktik sezaryen uygulanması önerilmemektedir.

Gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinde neonatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi oranlarında da artış tespit edilmiştir (76). Ancak bu bebekler uygun şekilde tedavi edildiklerinde bu metabolik bozukluklar uzun dönemli sekellere yol açmamaktadır. Literatürde bazı çalışmalarda GDM'nin perinatal mortalitede artışa yol açabileceği gösterilmiştir; ancak bu veri kesin kanıtlanmamıştır (77).

Polihidramniyoz, glukoz regülasyonu sağlanamayan gestasyonel diyabeti olan hastalarda diğer bir risk faktörüdür. Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte fetal hipergliseminin fetal poliüriye neden olması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (70).

Gestasyonel diyabeti olanlarda bir diğer sık karşılaşılan problem de hipertansiyondur. Son dönemde yapılan bir çalışmada, GDM'si olanlarda preeklampsi sıklığı %20, kontrol grubunda ise %11 olarak bulunmuştur (77). Ancak yapılan başka bir çalışma da tedavi almamış GDM'li hastalarda preeklampsi insidansı %9 bulunmuştur (78). Bu oran tedavi altındaki GDM ya da Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalar ile aynıdır (78). Dolayısı ile kan şekerinin düzenlenmesinin bu hastalarda hipertansiyon sıklığını azaltmadığı düşünülmektedir (78). Bu hastalarda görülen artmış hipertansiyon sıklığı, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon için ortak risk faktörü olan artmış beden kitle endeksi ya da artmış maternal yaşa bağlı olabilir.

Gestasyonel diyabeti olan hastalarda üriner sistem enfeksiyonları diğer bir sık karşılaşılan sorundur (66).Sağlıklı gebeliklerde de olabilen glukozürinin GDM'de daha da artması ve idrar retansiyonu olması bakteri kolonizasyonu için uygun besi yeri sağlayacağından asemptomatik de olsa bakteriüri saptanan bütün GDM tanılı hastalar tedavi edilmelidir (66).

GDM tanısı alan kadınların bir kısmında glikoz intoleransı doğum sonrası normale dönerken, yaklaşık %60'ında, neredeyse 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişmektedir (3). GDM'si olanlarda Tip 2 diyabet prevalansı toplumlar arası farklılık göstermiş olup; Kafkaslarda %9, Asyalılarda %25, İspanyollarda %47 ve Kanadalılarda %70 olarak bulunmuştur (79).

2.2.3. Gestasyonel diyabetin tedavisi

İnsülin

Gestasyonel diyabetin tedavisinde diyet, egzersiz ve insülin gibi üç temel tedavi şekli vardır. GDM'li hastaların yaklaşık %15'i diyet tedavisine uyulmasına rağmen yeterli glukoz kontrolü için insüline ihtiyaç duyarlar. Bu gebeler açlık glukoz düzeylerine göre iki fonksiyonel sınıfa ayrılır. Standart diyet tedavisine rağmen açlık kan glukoz düzeyleri 105 mg/dL altında tutulamıyorsa veya iki saatlik postprandial glukoz düzeyleri 120 mg/dL altında olması sağlanamıyorsa insülin tedavisi önerilir (ACOG 2001) (80,81). Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes 2007'de hedef maternal kapiller glukoz konsantrasyonunu preprandial 95'in altında, postprandial 1. saatte 140 g/dl veya 2. saatte 120 mg/dl altında olması aksi taktirde insülin başlanması gerekliliği belirtilmiştir GDM yönetiminde kullanılan spesifik insülin rejimi, hastanın bireysel glukoz profili yönelik olarak tasarlanmış olmalıdır (82). Tipik olarak, artan insülin direncine bağlı postprandial süreçte yükselen glukoz seviyeleri karşısında yalnızca diyet tedavisi yetersiz kalır. Bu gibi durumlarda, yemeklerden önce (4Ü-8Ü başlangıç olarak) lispro veya aspart gibi kısa etkili insülin uygulanması yararlıdır. Kısa etkili insüline öğle yemeğinden önce 10Ü'den fazla ihtiyaç varsa, kahvaltıdan önce 6-8Ü NPH insülin eklenmesi yumuşak kontrol sağlanmasına yardımcı olur. Hedeflenen glukoz değerlerini sağlamak için doz artırımı haftada iki kez ya da daha sık yapılabilir (82).

Diyet

Crowther ve arkadaşları ile Landon ve arkadaşları (80,83) gestasyonel diyabetli kadınlarda diyet danışmanlığı ve programının yararlı olduğunu göstermişlerdir. Amerikan Diyabet Birliği bireysel boy ve kiloya göre beslenme danışmanlığı alınması ve obez olmayan gebeler için, gebe kalmadan önceki vücut ağırlığına göre ortalama 30 kkal/kg/gün olacak bir beslenme programı hazırlanmasını önermektedir (83).

Egzersiz

Gebe olmayan hastalarda egzersizin önemi bilinmektedir. Dempsey ve arkadaşları (2004) (84) gebelik sırasında fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet riskini azalttığını saptamıştır. Brakston ve arkadaşları (2004) (42,43) aşırı kilolu gestasyonel diyabetli kadınlarda güç egzersizleriyle insülin tedavisi gereksinimi azaldığı bildirilmiştir.

2.2.4. İntrapartum maternal glisemik kontrol

Diyabetik gebelerde travay ve doğumun yönetimi sırasında amaç maternal öglisemiyi sağlamaktır. Perinatal asfiksi ve neonatal hipoglisemi maternal hiperglisemi ile koreledir (85,86). Diyabetik annenin hiperinsülinemik fetusu gebelik boyunca hiperglisemiye maruz kalarak glukoz değişikliklerine sert insülin yanıtı verir. Annenin glukoz konsantrasyonu doğumdan önce artarsa, yenidoğan hipoglisemi gelişme olasılığına karşı plasental glukoz sağlamaya yönelik adaptasyon geliştirir. Neonatal hipoglisemi nöbetlere ve farklı sorunlara neden olabilen önlenmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle doğum sırasında kapiller glukoz sık aralıklarla kontrol edilmeli ve hedef değer olarak 70-120 mg/dL (3,89-6,66 mg/L) aralığında tutulmalıdır (87). Buna rağmen maternal glukoz konsantrasyonu 50 mg/dL-60 mg/ dL değerlerine kadar iyi tolere edilir, sağlıklı yeni doğanın ise glukoz değerleri doğumdan birkaç saat içinde düşmeye başlar, bu nedenle en iyisi maternal glukoz konsantrasyonunun 70 mg/dl altına düşmemesidir (87). Oral alımın önlenmesi nedeniyle doğum sırasında maternal hiperglisemi beklenmez. Doğumda enerji ihtiyacını karşılamak için intravenöz %5 dextroz başlanabilir. Maternal glukoz konsantrasyonu 120 mg/dl'yi aşarsa intravenöz 1U/h'ten insülin infüzyonuna başlanabilir (87). Bu uygulama tip 1 diyabeti olan hastalara her zaman, tip 2diyabeti olan hastalara bazen, gestasyonel diyabeti olanlar için ise nadiren gerekli bir uygulamadır. Doğum sonrası

uteroplasental ünitenin ortadan kalkmasıyla maternal glukoz metabolizması çoğunlukla normale döner.

Gestasyonel diyabette doğum şekli ve zamanı

Diyabetik gebelerde doğum zamanlaması konusunda farklı görüşler mevcuttur. The American Diabetes Association (ADA), gebeliğin 38. haftanın ötesine uzamasının fetal makrozomi riskini artıracağını ve sezaryen oranlarını azaltmayacağını belirterek, 38. haftada doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir (3). ACOG'da GDM dahil diyabetik gebelerde terme yakın (38. haftanın bitiminden sonra) doğum gerçekleştirilmesini önermektedir (44). Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılmış olan iki çalışmada insülinle tedavi edilen gestasyonel diyabetli gebelerde 38-39. haftalarda eylem indüksiyonu ile sezaryen oranlarında artış olmadan omuz distozisi oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (88, 89).

ACOG'a göre diyabetik gebede fetal tahmini ağırlık (EFW) 4500 gr'dan fazla olan fetüste, primer doğum şeklinin sezaryen olması yönünde olan tartışmalar devam etmektedir (90). Gonen ve arkadaşları (46) yaptıkları retrospektif bir çalışmada EFW'si 4500 gr'dan büyük olan hastalarda elektif sezaryen uygulamasının etkisini değerlendirdi. 16.000'den fazla doğum oldu ve bunların %18'i gerçek makrozomi olarak değerlendirildi. Makrozomi tanısı konulmamış 115 vakadan 13 infant acil sezaryen ile %86 normal vajinal yolla doğurdu.

Makrozomik olan 3 infantta (%3) ve makrozomik olamayan 14 infattta (%0.1) brakial plexus yaralanması izlendi.

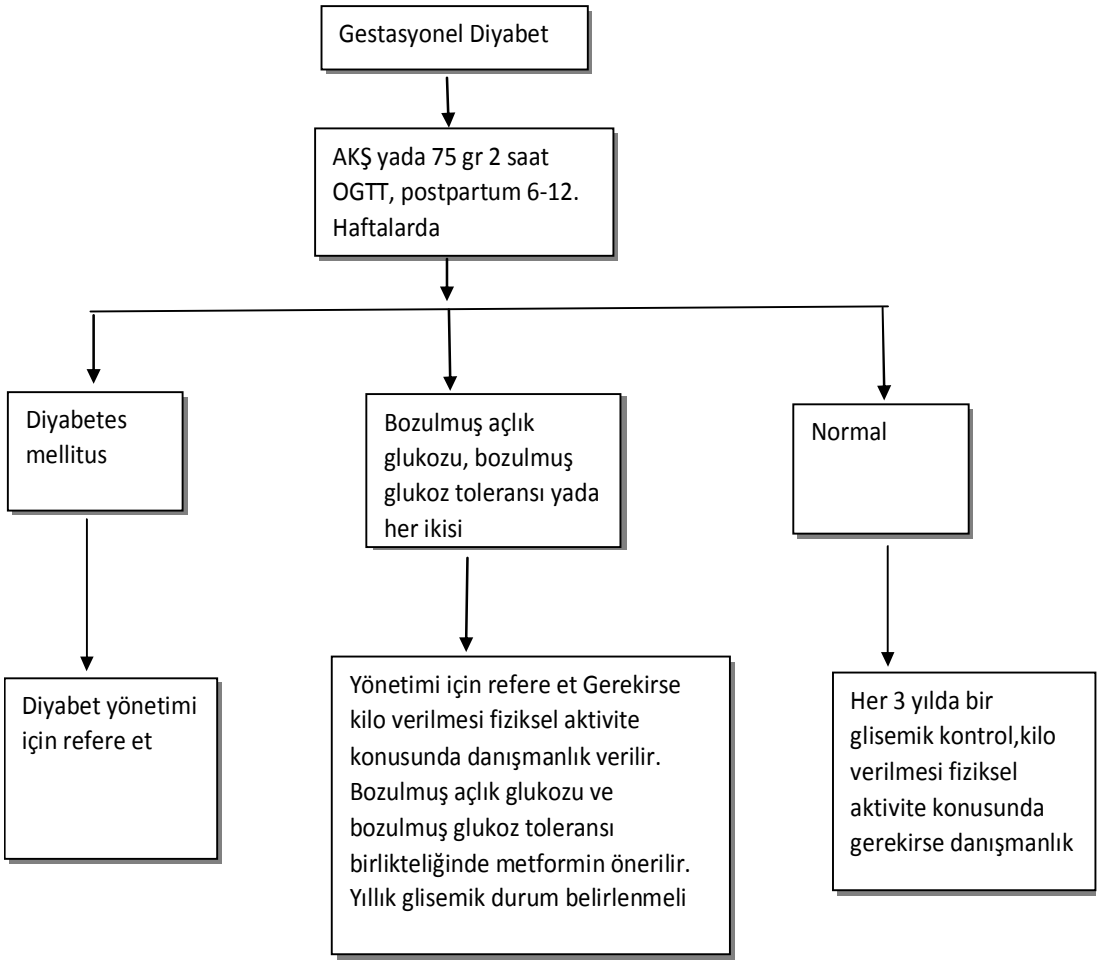
Doğum şeklinin vajinal ya da sezaryen olmasına karar vermede, obstetrik hikâye ve en iyi EFW ölçümü tarihten daha kıymetlidir. EFW ölçümü 4500 gr'dan büyük olanlarda, doğumun ikinci evresinin uzaması ya da durması sezaryene işarettir. Diyabetik gebelerde yapılan büyük çalışmalar %30-50 oranında sezaryen ile doğum olduğunu gösterir.

2.2.5. Gestasyonel diyabeti olan hastaların postpartum takibi

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ileriki yaşamların da tip 2 DM gelişme riski gestasyonel diyabeti olamayanlar göre 7 kat artar (91). Postpartum süreçte ACOG'un tavsiyesi plazma açlık glukozu bakılması veya 75 gr 2 saatlik OGTT'yi postpartum 6 ve 12. haftalarda yapılmasıdır(5). Postpartum süreçte testi yapılma sıklığı netliğe kavuşmamıştır, ancak ADA gestasyonel diyabet tanısı alıp ve

postpartum normal sonuca sahip olanlarda en azından 3 yılda bir testin tekrarlanmasını önermiştir(4).Şekil 2.1 de yer alan, GDM'si olan hastalarda postpartum takip şekli ADA ve ACOG tarafından kabul görmüştür (4,5).

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda kötüleşen karbonhidrat toleransını hafifletici önlemler geliştirilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete ilerlemesini önlemek ve geciktirmek için yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi önerilebilir (92,93).



Şekil 2.1. Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi (ACOG Committee opinion no 435, Haziran 2009'dan modifiye).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif randomize olarak 2014 yılı Ocak - Aralık ayları arası Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve GDM taraması planlanan 857 gebede planlandı. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri; çoğul gebeliği olanlar, daha önce tanı konulmuş diyabeti olanlardı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak 24-28.gebelik haftası arasında tekil gebeliği olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Sayı: 70904504/222, 16.06.2014 tarihli Etik Kurul Onayı alındı.

Tüm gebeler 24-28. haftalarında gestasyonel diyabet taraması için çağırıldı. Hastanemizde OGTT saat 08;00- 10;00 arasında yapılmaktadır. İki basamaklı OGTT ile tanı konulan gruptaki hastaların ilk olarak açlık durumu dikkate alınmaksızın 250 cc su içerisine 50 gr glukoz eklenerek içirildi. Elde edilen karışım içirilmeden önce ve içtikten 1 saat sonra glukoz düzeyi değerlendirmek üzere venöz kan alındı. Çalışmamızda 1. saat glukoz düzeyi 135 mg/dl ve üstünde olan hastalar glukoz yükleme testi (GYT) pozitif kabul edildi. Glukoz yükleme testi pozitif olan hastalar 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testine tabi tutuldu. 100 gr OGTT için; hastanın 3 günlük 150 gr üzerinde karbonhidrat içeren diyet sonrası 8-14 saatlik açlık gerekmekte, hasta oturur pozisyonda olmalı ve sigara içmemelidir. 250 cc su içerisine 100 gr glukoz eritilerek hazırlanan çözelti içirilir. Hastadan karışımı içmeden hemen önce, 1. saatte, 2. saatte, 3. saatte venöz kan örneği alınır. Çalışmamızda Carpenter-Coustan kriterleri kullanıldı. Carpenter-Coustan'a göre glukoz değerleri; 0. saat: 95, 1. saat: 180, 2. saat: 155, 3. saat: 140 olarak alındı (51). Bu kriterlere göre iki ve daha fazla yüksek değeri olan hasta gestasyonel diyabet kabul edildi.

Tek basamaklı 75 gr OGTT yapılan ikinci grupta ise 3 günlük 150 gr üzerinde karbonhidrat içeren diyet sonrası 8-14 saatlik açlık gerekmekte, hasta oturur pozisyonda olmalı ve sigara içmemelidir. 250 cc su içerisinde 75 gr glukoz eritilerek hazırlanan çözelti hastaya içirilir. Hasta çözeltiyi içmeden hemen önce, 1. saatte ve ikinci saatte venöz kan alınarak glukoz tayini yapılır. Çalışmamızda 75 gr OGTT glukoz değerleri olarak 2010'da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) kriterleri kullanılmıştır. IADPSG kriterlerine göre glukoz değerleri 0.saat: 92, 1. saat: 180, 2. saat: 153 olarak alınmıştır (51). Bu kriterlere göre OGTT sonrası

bir ve daha fazla değeri pozitif olan gebeler gestasyonel diyabet kabul edildi. Hem tek basamaklı, hem de iki basamaklı test ile GDM tanısı konulan gruba tanı konulduğu zaman HbA1c ve fruktozamin bakıldı.

Her iki gruptaki hastalar postpartum 6. haftada kontrole çağırıldı 75 gr OGTT tekrarlandı, hemoglobin A1c ve fruktozamin tekrar bakıldı. Postpartum yapılan 75 gr OGTT de 0. saat ve 2. saat dikkate alındı. Postpartum asıl olarak WHO kriterleri dikkate alındı, 0. saati 110-125 arası olan değerler bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi. 126 ve üstü olan değerler diyabet olarak değerlendirildi. İkinci saat glukoz değerleri bakılan hastalarda ise 140-199 arası değerler bozulmuş glukoz toleransı, 200 ve üstü değerler ise diyabet olarak değerlendirildi. Çalışmamızda tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr- 100 gr OGTT ile GDM tanısı alan hasta grupları postpartum 6. haftada yapılan 75 gr OGTT dikkate alınarak kıyaslandı. Hastaların yaşı, doğum haftaları, yalnız diyet ile tedavi olanlar, insülin ile tedavi olanlar, makrozomik doğum ağırlığında olan bebekler, preeklampsi gelişen hastalar ve preterm doğum yapan hastalar gebelikte ve postpartum bakılan HbA1c fruktozamin seviyeleri, HbA1c ve fruktozamin bakılma haftaları, anormal postpartum glukoz değerlerine sahip hastalar karşılaştırıldı. Ayrıca postpartum normal ve anormal glukoz değerlerine sahip hastalar gebelikte bakılan HbA1c değerleri korelasyonu açısından da karşılaştırıldı.

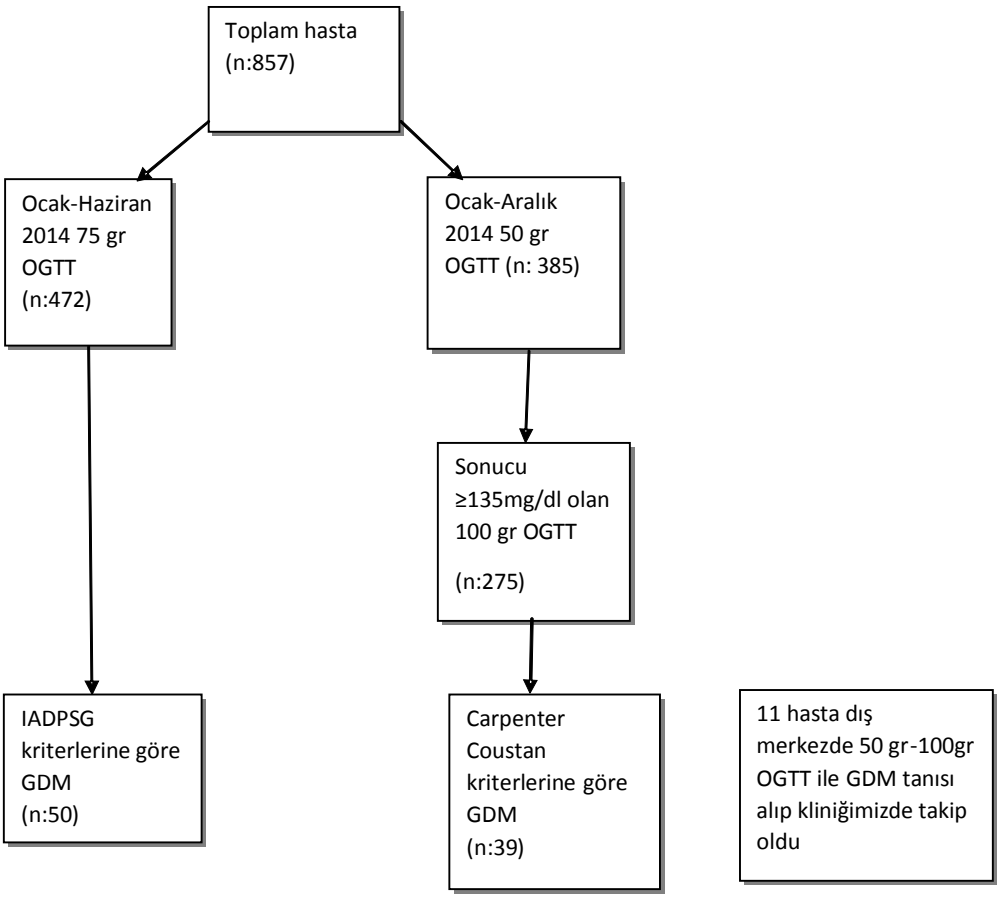
3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar uyumlu SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programına aktarıldı. Çalışma verileri (yaş, doğum yaptığı gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, gravida, parite, boy, kilo, (vücut kitle indeksi) BMI, yalnız diyet ile tedavi olanlar, insülin ile tedavi olanlar, makrozomik doğum ağırlığında olan bebekler, preeklampsi gelişen hastalar ve preterm doğum yapan hastalar, HbA1c ve fruktozaminin gebelik ve postpartum 6. hafta değerleri, OGTT 0. saat, postpartum OGTT 0. saat, 1. saat, 2. saat, postpartum bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet) değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin (kilo, OGTT 0, HbA1c, postpartum OGTT 0. saat, 1. saat, 2. saat, postpartum HbA1c, postpartum Fruktozamin, HbA1c ve Fruktozamin bakıldığı

haftaları, postpartum normal ve anormal glukozu olanlarda gebelikte bakılan HbA1c ortalamaları) gruplar arası karşılaştırmalarında Student T testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin (yaş, boy, gravida, parite, BMI, Fruktozamin bebek kilosu) gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sadece diyet ile tedavi edilen, insülin ile tedavi edilen, makrozomik bebek sayısı, preterm eyleme giren ve preeklampsi gelişenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2014 yılı Ocak - Aralık ayları arası Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve GDM taraması planlanan 857 gebeden; randomize olarak 472'sine 75 gr OGTT, 385'ine 50 gr OGTT yapıldı. 75 gr OGTT yapılan hastaların 50'sinde gestasyonel diyabet saptandı. 50 gr glukoz tarama testi yapılan hastalardan eşik değeri aşan 275 hastaya 100 gr OGTT yapıldı ve 39'unda gestasyonel diyabet bulundu. 11 hasta da, dış merkezde 50 gr glukoz tarama testi sonrası eşik değeri aşan ve 100 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı alan, aynı zamanda takibine hastanemizde devam eden hastalardan oluşmaktaydı.



Şekil 4.1. Hasta akış şeması.

Tablo 4.1. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr -100 gr OGTT ile tanı alan grupların demografik özellikleri, test yapılma haftası HbA1c, Fruktozamin bakılma haftaları.

	75 gr OGTT ile tanı alan (n:50)		**50-100 gr OGTT ile tanı alan** (n:50)		**P değeri**
	Ort.±s.s.	**Med (min-max)**	**Ort.±s.s.**	**Med (min-max)**	
Yaş (yıl)	32,7±4,6	22-43	31,52±4,79	19-39	0,300
Boy (cm)	161,6±6,4	148-180	160,18±6,00	148-170	0,489
Kilo (kg)	81,1±15,7	57-130	74,58±11,09	54-108	0,017
Doğum ağırlığı (gr)	3142,2±655,1	1050-4050	3370,3±461,81	1790-4100	0,080
Doğum haftası	37,4±2,5	26-40	38,16±1,25	33-40	0,315
Gravida	2.8±1.03	1-5	2,82±1.101	1-6	0.963
Parite	2.08±0,7	1-3	2.32±0,819	1-4	0.181
BMI (kg/m^2)	31,03±5,5	22-49	29,06±4,01	23-40	0,087
Test yapılma haftası	26,38±1,19	24-28	26,02±1,03	24-28	0,08
HbA1c ve Fruktozamin bakılma haftası	28,5±1,7	24-32	30,04±1,3	27-32	<0,0009

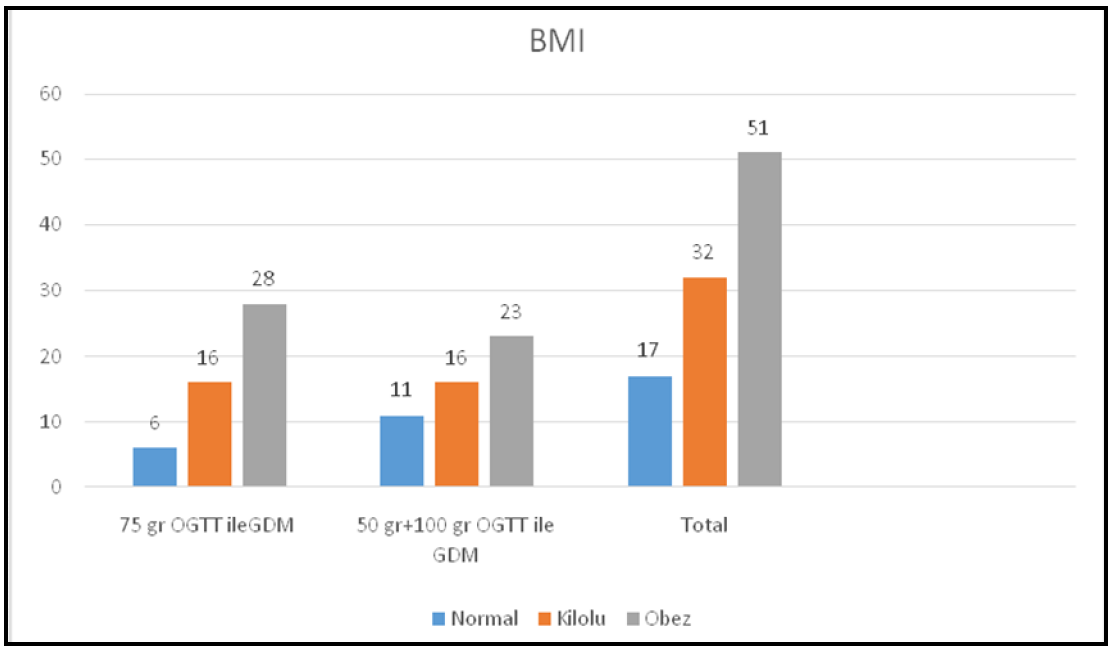
Çalışmanın planlandığı 857 hastadan; 50 gr glukoz tarama testi yapılan 385 hastanın yaş ortalaması 29,43'idi, bu hastalardan eşik değeri aşan ve 100 gr OGTT yapılan 275 hastanın yaş ortalaması 32,70 olarak bulundu. 75 gr OGTT yapılan 472 hastanın yaş ortalaması ise 31,3 olarak bulundu.

Tablo 4.1'de GDM tanısı alan hastaların demografik özellikleri ve HbA1c, fruktozamin bakılma haftaları açısından 75 gr OGTT ile GDM tanısı konulan grup ile 50 gr-100 gr OGTT ile GDM tanısı konulan grubun karşılaştırılması gösterilmektedir. 75 gr OGTT ile GDM tanısı konulan grubun yaş ortalaması 32,7±4,6 olarak, 50 gr-100 gr OGTT ile GDM tanısı alan grupta ise ortalama 31,52±4,79 olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamalı bulunmadı (p:0,300). 75 gr OGTT ile tanı alan grupta kilo ortalaması 81,18±15,75 kg, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta kilo ortalaması 74,58±11,09 kg olarak değerlendirilmiş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,017). 75 gr OGTT ile tanı alan grupta fetal ağırlık ortalaması 3142,2±655,165 gr olarak, 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta fetal ağırlık ortalaması ise 3370,3±461,81 gr olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,080). 75 gr OGTT ile tanı alan grubun gebelik haftası ortalaması 37,4±2,5 hafta, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grubun gebelik haftası ortalaması 38,16±1,25 hafta olarak bulundu. Aralarındaki fark ise

istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,315). 75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c bakılma haftası ortalaması 28,5±1,7, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grubun HbA1c bakılma haftası ortalaması ise 30,04±1,3 olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,0009).

Tablo 4.2. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların BMI açısından karşılaştırılması.

		Normal	Kilolu	Obez	Total
75 gr OGTT ile GDM	**Sayı**	6	16	28	50
	Grup içi yüzde	12,0%	32,0%	56,0%	100,0%
50 gr-100 gr OGTT ile GDM	**Sayı**	11	16	23	50
	Grup içi yüzde	22,0%	32,0%	46,0%	100,0%
TOTAL	**Sayı**	**17**	**32**	**51**	**100**
	Grup içi yüzde	**17,0%**	**32,0%**	**51,0%**	**100,0%**



Grafik 4.1. 75 gr OGTT ile tanı alan grup ile 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grubun BMI oranları.

Tablo 4.2'de BMI'leri açısından iki grubun karşılaştırılması verilmekte olup, hastalar normal, kilolu, obez olarak 3 gruba ayrıldı (Grafik 4.1). 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 16 hasta kilolu (%32), 28 hasta obez (%56) olarak değerlendirildi. 50 gr-

100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise kilolu hasta sayısı 16 olarak (%32), obez hasta sayısı 23 (%46) olarak değerlendirildi. Yine her iki grup BMI açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,087).

Çalışmamızda Tablo 4.3'te de belirtildiği gibi 75 gr OGTT ile tanı alan grupta OGTT ortalamaları; 0. saatte 95,8± 11,2 mg/dl, 1. saatte 181,04±14,9 mg/dl, 2. saatte 154.56± 20,7 mg/dl olarak bulundu. 50 gr GYT sonrası 1. saat glukoz değerleri ortalaması 161,5± 16,4 mg/dl olarak bulundu. 100 gr OGTT ile tanı alan grupta OGTT ortalamaları ise 0. saat 91.6±9,6 mg/dl, 1. saat 186.02±11,0 mg/dl, 2. saat 167.6±13,6 mg/dl, 3. saat 141.24±18,1 mg/dl olarak bulundu.

Tablo 4.3. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr -100 gr OGTT ile tanı alan grupların OGTT sonuçları.

OGTT sonuçları	75 gr OGTT ile tanı alan (n:50)	100 gr OGTT ile tanı alan (n:50)
OGTT 0. saat	95,8± 11,2 mg/dl	91,6±9,6 mg/dl
OGTT 1. saat	181,04±14,9 mg/dl	186,02±11,0 mg/dl
OGTT 2. saat	154,56± 20,7 mg/dl	167,6±13,6 mg/dl
OGTT 3. saat	_	141,24 ±18,1mg/dl

Tablo 4.4. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların tedavi şekilleri, preeklampsi gelişimi, preterm doğum ve makrozomi açısından karşılaştırılması.

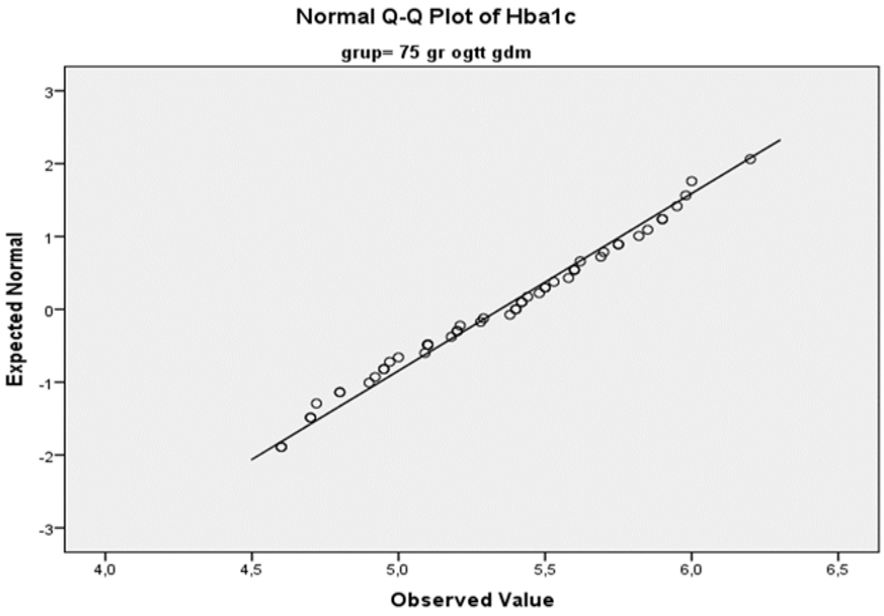
		75 gr OGTT ile tanı alan		50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan		P değeri
		N	%	N	%	
Sadece diyet	Yok	29	58	20	40	
	Var	21	42	30	60	0,109
İnsülin	Yok	21	42	30	60	
	Var	29	58	20	40	0,109
Preeklampsi	Yok	48	96	49	98	
	Var	2	4	1	2	>0,999
Preterm doğum	Yok	39	78	45	90	
	Var	11	22	5	10	0,171
Makrozomi	Yok	46	92	48	96	
	Var	4	8	2	4	0,678

Tablo 4.4'te çalışmada yer alan hastaların tedavi şekilleri ve gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları yer almaktadır. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta sadece diyet ile tedavi olan hasta 21 kişi (%42), diğer grupta bu sayı 30 kişi (%60) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p:0,109). İnsülin ile tedavi açısından değerlendirildiğinde 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 29 kişi, diğer grupta 40 kişi mevcut olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p: 0,109). Takip boyunca 75 gr OGTT ile tanı alan gruptaki hastaların 2'sinde preeklampsi gelişirken, iki basamaklı test ile tanı alan grupta ise bu sayı 1 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Makrozomi (bebek ağırlığı ≥ 4000 gr) görülme oranına göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,678). Preterm doğum (<37. hafta) açısından iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,171).

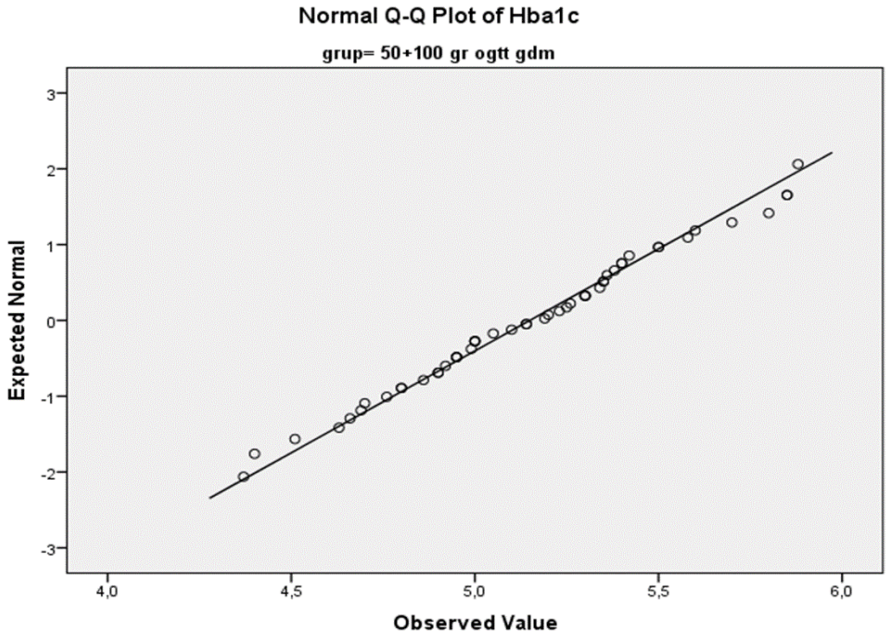
Tablo 4.5. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların gebelikte ve postpartum HbA1c, fruktozamin değerleri ve postpartum OGTT değerlerinin karşılaştırılması.

	75 gr OGTT ile tanı alan	50 gr- 100 gr OGTT ile tanı alan	P Değeri
Gebelik HbA1c	5,34±0,41	5,14±0,37	0,013
Gebelik Fruktozamin	210,4±20,44	214,4±19,45	0,467
Pp Ogtt0	93.42±9,564	92,94±8,775	0,794
Pp Ogtt 1	147,56±31,431	149,68±22,612	0,699
Pp 0gtt 2	119,62±26,118	123,46±18,256	0,396
Pp HbA1c	5,29±0,341	5,28±0,286	0,800
Pp Fruktozamin	225,92±15,757	231,30±15,333	0,087

Tablo 4.5'de her iki grubun postpartum yapılan 75 gr OGTT 0. saat glukoz değeri, gebelikte ve postpartum bakılan HbA1c ve fruktozamin değerleri karşılaştırıldı. 75 gr OGTT ile GDM tanısı alan grup (Grafik 4.2) ile 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grup (Grafik 4.3) arasında gebelikte bakılan HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p: 0,013).



Grafik 4.2. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c'nin Q-Q plot eğrisi.



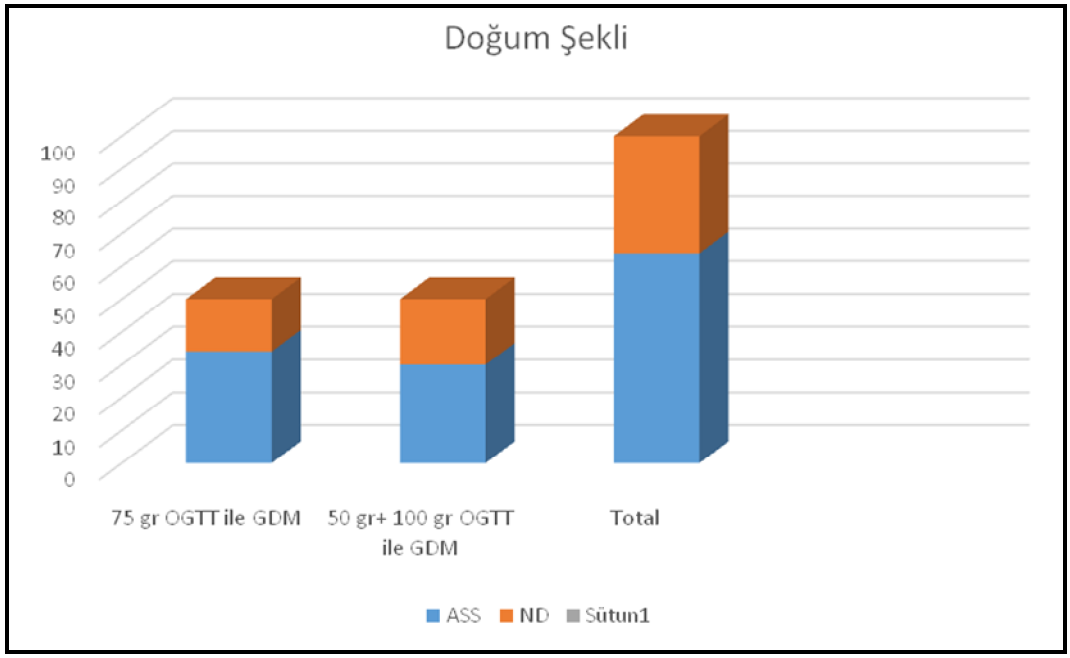
Grafik 4.3. 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c'nin Q-Q plot eğrisi.

Ayrıca Tablo 4.5'te iki grubun postpartum 1. saat, 2. saat glukoz değerleri, postpartum bakılan HbA1c ve fruktozamin değerleri karşılaştırıldı, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.6. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupların doğum şekilleri açısından karşılaştırması.

			Doğum şekli		Total
			ASS	ND	
Grup	75 gr ile GDM	Sayı	34	16	50
		Grup içi %	68,0%	32,0%	100,0%
	50 gr + 100 gr ile GDM	Sayı	30	20	50
		Grup içi%	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam		**Sayı**	**64**	**36**	**100**
		Grup içi %	**64,0%**	**36,0%**	**100,0%**

ND: Normal doğum, ASS: Alt segment sezaryen



Grafik 4.4. 75 gr OGTT ve 50 gr-100 gr OGTT tanı alan grupta sezaryen doğum ve normal doğum oranları.

Çalışmamızda hastaların doğum şekilleri de incelendi (Grafik 4.4). 75 gr OGTT ile tanı alan grupta sezaryen oranı %68 normal doğum oranı %32 olarak bulundu. 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise sezaryen oranı %60, normal doğum oranı

%40 olarak bulundu. Tablo 4.6'da görüldüğü gibi, iki grup arasında doğum şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0,424).

Tablo 4.7. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan gruplarda, postpartum 6. haftada WHO kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalar.

	Bozulmuş açlık glukozu	Bozulmuş glukoz toleransı	Diyabet
75 gr OGTT ile tanı alan grup (n:9)	4	5	1
50gr+ 100 gr OGTT ile tanı alan grup (n:10)	4	6	0
Toplam (n:19)	8	11	1
P değeri	>0,999	>0,999	>0,999

* 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 1 hastada hem bozulmuş açlık glukozu hem bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu.

Her iki grupta yer alan hastalara postpartum 6. haftada 75 gr OGTT yapıldı. Tablo 4.7'de görüldüğü gibi sonuçlar WHO kriterlerine göre değerlendirildiğinde 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 3 kişi yalnız bozulmuş açlık glukozu, 4 kişi yalnız bozulmuş glukoz toleransı, 1 kişi hem açlık glukozu hem bozulmuş glukoz toleransı ve 1 kişi DM olarak değerlendirildi. 50 gr- 100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise 4 kişi bozulmuş açlık glukozu, 6 kişi bozulmuş glukoz toleransı olarak değerlendirildi, DM tanısı alan olmadı. Gruplar arasında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tek basamaklı test (75 gr OGTT) sonrası postpartum değerlendirmede anormal glukoz değerine sahip hasta oranı %18 iken, iki basamaklı (50 gr-100 gr OGTT) test sonrası bu oran %20 idi. Aralarında istatistiksel bir fark yoktu.

Hastalar ADA kriterlerine göre değerlendirildiğinde ise Tablo 4.8'de yer aldığı gibi bozulmuş açlık glukozu olan hasta sayısı her iki grupta 9 olarak değerlendirildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,635). Gruplar, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet açısından karşılaştırıldığında da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Tek basamaklı test (75 gr OGTT) sonrası postpartum değerlendirmede anormal glukoz değerine sahip hasta oranı %28 iken, iki basamaklı (50 gr - 100 gr OGTT) test sonrası bu oran %30 idi. Aralarında istatistiksel bir fark yoktu.

Tablo 4.8. Tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupların, postpartum 6. haftada ADA kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tespit edilen hastalar.

	Bozulmuş açlık glukozu	Bozulmuş glukoz toleransı	Diyabet
75 gr OGTT ile tanı alan grup (n:14)	9	5	1
50 gr- 100 gr OGTT ile tanı alan grup (n:15)	9	6	0
Toplam	18	11	1
P değeri	0,635	>0,999	>0,999

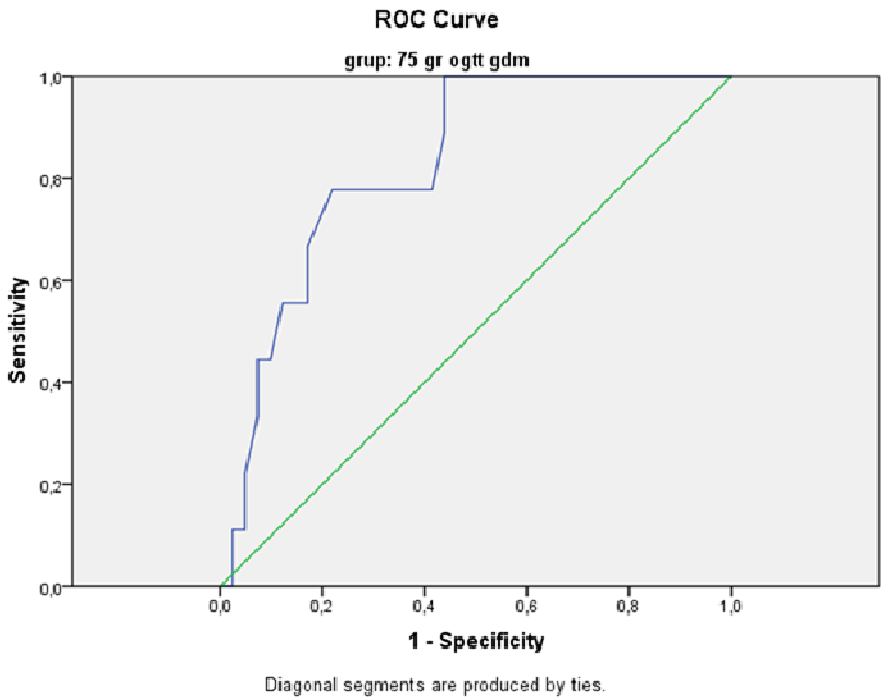
* 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 3 hastada, 50+100 gr OGTT ile tanı alan grupta 1 hastada hem bozulmuş açlık glukozu hem bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu. 75 gr OGTT ile tanı alan bir hastada hem bozulmuş açlık glukozu hem diyabet mevcuttu.

Tablo 4.9'da yer alan her iki gruptaki tüm hastaların postpartum 6. haftada yapılan 75 gr OGTT sonucunda WHO kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet olarak değerlendirilen hastalar tek bir grupta toplandı. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta postpartum anormal glukoz değeri olan 9 hasta mevcutken, 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise 10 hasta olmak üzere toplam 19 hastada WHO kriterlerine göre anormal postpartum glukoz değerleri mevcuttu.

Tablo 4.9. Tek basamaklı OGTT ve iki basamaklı OGTT ile tanı alan grupta WHO kriterlerine göre belirlenen postpartum normal ve anormal glukoz değeri olan hastalarda gebelikte bakılan HbA1c değerlerinin karşılaştırması.

Grup	Sonuç	N	Gebelik HbA1c ort.	P
75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c	PP normal glukoz	41	5,2651	0,002
	PP anormal glukoz	9	5,7167	
50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c	PP normal glukoz	40	5,0865	0,015
	PP anormal glukoz	10	5,400	
Toplam	**PP normal glukoz**	**81**	**5,1769**	**<0,0001**
	PP anormal glukoz	**19**	**5,5500**	

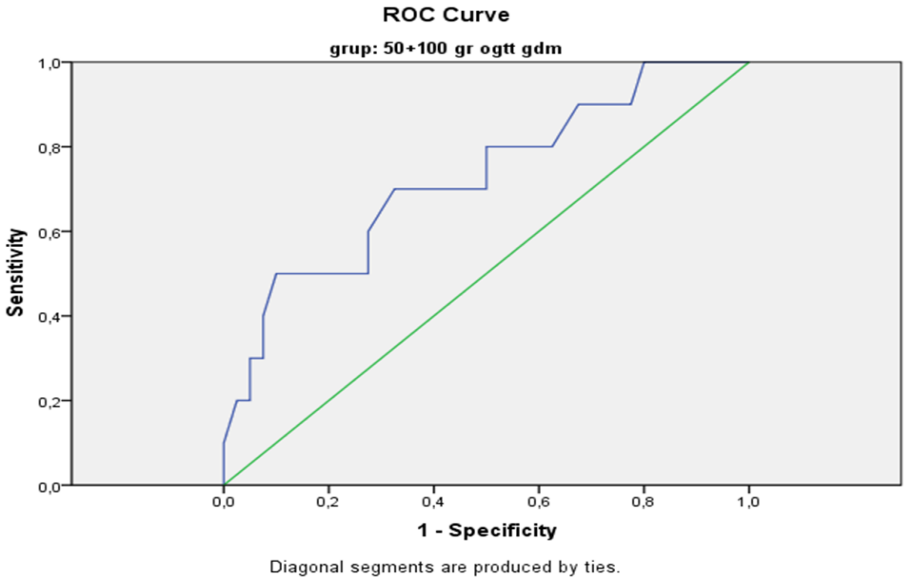
Tablo 4.9'da grupların her biri kendi içinde postpartum anormal glukoz değeri olan ve olmayan hastaların gebelikte bakılan HbA1c değerleri karşılaştırıldı. Karşılaştırma yapılırken bu aşamada WHO kriterleri kullanıldı. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta postpartum anormal glukoz değeri olan 9 hastanın gebelikte bakılan ortalama HbA1c değeri 5,7167 iken, postpartum normal glukoz değeri olan 41 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,2651 olarak bulundu. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta postpartum anormal glukoz değeri olan hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalaması, postpartum normal glukoz değerine sahip hastaların gebelikte bakılan HbA1c değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,002) (bkz Grafik 4.5).



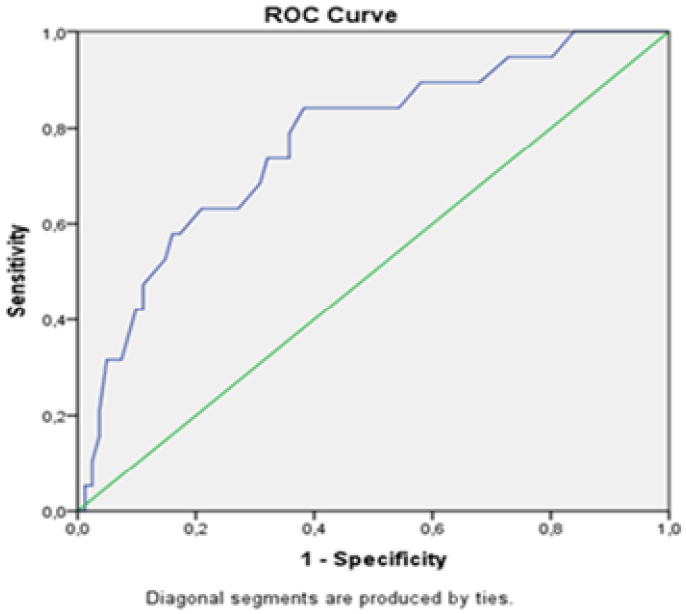
Grafik 4.5. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi.

50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz değeri olan 10 hastanın gebelikte bakılan ortalama HbA1c ortalaması 5,400 iken, postpartum normal glukoz değeri olan 40 hastada gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,0865 olarak bulundu. 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grup içinde, postpartum anormal glukoz değeri olan hastaların HbA1c ortalaması,

postpartum normal glukoz değerine sahip hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (P:0,015) (bkz Grafik 4.6).



Grafik 4.6. 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi.



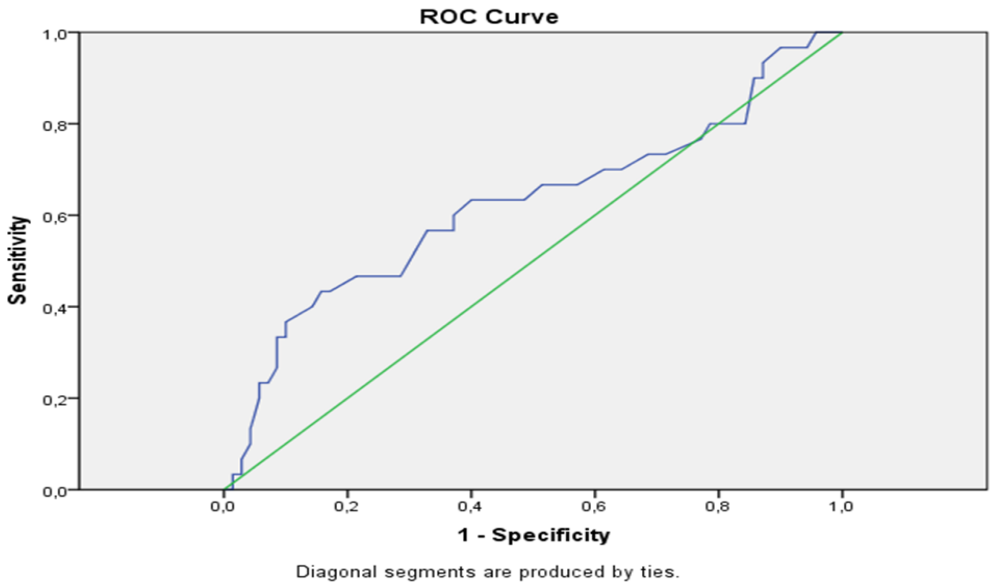
Grafik 4.7. Gebelikte bakılan HbA1c'nin WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi.

Gebelikte bakılan HbA1c değerleri, WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz değeri olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,0001) (bkz Grafik 4.7).

Tablo 4.10. Tek basamaklı OGTT ve iki basamaklı OGTT ile tanı alan grupta ADA kriterlerine göre belirlenen postpartum normal ve anormal glukoz değeri olan hastada HbA1c değerlerinin karşılaştırması.

Grup	Sonuç	N	Ortalama	P
75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c	PP normal glukoz	35	5,3009	0,153
	PP anormal glukoz	15	5,4527	
50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c	PP normal glukoz	35	5,0897	0,122
	PP anormal glukoz	15	5,2880	
Toplam	**PP normal glukoz**	**70**	**5,1953**	**0,052**
	PP anormal glukoz	**15**	**5,3703**	

Tablo 4.10'da her iki grup içinde postpartum anormal glukozu olan ve olmayan hastaların gebelikte bakılan HbA1c'leri ADA kriterlerine göre karşılaştırıldı. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta postpartum anormal glukozu olan 15 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,4527, postpartum normal glukoza sahip 35 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalamaları 5,3009 bulundu. ADA kriterleri dikkate alınarak belirlenen postpartum normal ve anormal glukoz değerleri olan hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,153). 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan hasta grubunda ise yine ADA kriterleri kullanılarak bulunan postpartum anormal glukozu olan hasta sayısı 15'idi. Bu hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,2880, postpartum normal glukoz değerlerine sahip 35 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalamaları 5,0897 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamalı fark yoktu (p:0,112). ADA kriterleri kullanılarak bulunan postpartum anormal glukoz değerleri ile gebelikte bakılan HbA1c değerleri arasında yapılan karşılaştırmada sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,052) (bkz Grafik 4.8).



Grafik 4.8. Gebelikte bakılan HbA1c'nin ADA kriterlerine göre postpartum anormal glukoz sonuçları için çizilen ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet türü olarak bilinir (15). GDM prevalansı tüm dünyada artış göstermekle birlikte farklı toplumlarda sıklığı %3-25 arasında değişmektedir (1). Gebeliğin seyri esnasında fetüsün gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glukoz metabolizmasında bir takım değişiklikler olur. Bu değişikliklerden en önemlisi artmış enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla oluşan hiperglisemi eğilimidir. Bu eğilim bazen patolojik boyutlara ulaşarak gebede DM gelişimine sebebiyet verebilir. Hiperglisemi, gebeliğin her döneminde görülebilse de en çok 24. gebelik haftasından itibaren rastlanır, dolayısıyla GDM taraması için 24-28. haftalar önerilmektedir.

Dünyada GDM taraması için görüş birliği sağlanamamıştır. Farklı dernek ve kuruluşlar farklı tarama/tanı testleri kullanırken, dernekler arasında bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir. Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilmektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr oral glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr glukoz tolerans testi, eşik değerin aşılması durumunda 100 gr glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

IADPSG *(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)* 1998 yılında diyabet ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan HAPO çalışmasını planlamıştır. IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir (6). Bu çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gr OGTT yapılması, test eşik değerleri olarak AKŞ'nin ≥92 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozuksa GDM tanısı konulması önerilmiştir (6). Tanı kriterlerinin yeniden belirlenmesi, GDM tanısı alan hastaların sayısında artışa neden olmaktadır. Bu çalışma ile GDM tanısı alan hasta sayısı yüksek olmasına karşın, tanı konulan hastaların %90'ında diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile tedavinin mümkün olduğu ve dolayısı ile IADPSG kriterlerinin uygulanabilir olduğunu savunulmaktadır (95,96).

Biz de çalışmamızda tek basamaklı 75 gr OGTT (IADPSG kriterleri) ve iki basamaklı 50 gr - 100 gr OGTT (Carpenter-Coustan kriterleri) ile tanı alan iki grubu karşılaştırdık; her iki test sonrası tanı konulan vakalar da anormal gebelik sonuçları açısından karşılaştırdık, daha sonra hastaların tümüne postpartum 6. haftada 75 gr OGTT yaparak postpartum süreçte gelişen anormal glukoz değerleri açısından bu testlerin birbirine olan üstünlüklerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda tek basamaklı 75 gr OGTT ile GDM tanısı konulan grup ile iki basamaklı 50 gr -100 gr OGTT ile GDM tanısı alan grup demografik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Kilo bakımından yapılan karşılaştırmada; 75 gr OGTT ile tanı alan grup, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,017). BMI'leri ve yaşları bakımından yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Scifres ve arkadaşlarının (97) 2014 yılında gestasyonel diyabet tanı metotları için yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi yaş ve BMI açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Ethridge ve arkadaşlarının(98) yaptıkları çalışma, IADPSG ve Carpenter-Coustan kriterleri ile GDM tanısı alan iki grup hastadan oluşmakta olup, bu çalışmada da hastaların yaşları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Aynı çalışmada, 75 gr OGTT ile tanı alan grubun BMI'leri, iki basamaklı test ile tanı alan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda da tek basamaklı test ile tanı alan grupta, iki basamaklı test ile tanı alana gruba göre BMI yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Biz çalışmamızda tek basamakla tanı alan grubun fetal doğum kilosu ortalamasını 3142,2 gr, iki basamaklı test ile tanı alan grubun fetal doğum kilosu ortalaması 3370,3 gr olarak bulunmuş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. Ethridge ve arkadaşları (98) 2014'te yaptıkları benzer çalışmada iki grup arasında fetal doğum ağırlıklarını istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda, hastalar gravida ve parite açısından karşılaştırıldı, sonuçta istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamızda hastalarımıza uyguladığımız tek ve iki basamaklı testin yapılma haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen 75 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c ve fruktozamin bakılma zamanı ortalama 28,5. hafta, iki basamaklı test ile tanı alan grupta ise bu dönem ortalama 30. Hafta olarak bulunmuştur. Bu fark, iki basamaklı testte hastaların 24-28. gebelik haftaları arasında

50 gr OGTT ile tarama yaptırdıktan sonra sonuç için başvurmaları ve 100 gr OGTT ile tanı testinin yapılması sürecindeki vakit kaybından kaynaklanmaktadır. Sonuçta iki basamaklı test ile değerlendirmenin tamamlanmasında, yaklaşık 1,5 hafta kadar gecikmeye neden olmaktadır ve HbA1c ve fruktozamin bakılma haftası yönüyle tek basamaklı ve iki basamaklı test ile tanı alan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada arada istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmasına neden olmaktadır.

Gestasyonel diyabetin, yüksek oranda sezaryen doğum oranları ile ilişkili olduğuna dair yayınlara rastlamaktayız. ACOG'a göre diyabetik gebede EFW 4500 gr'dan fazla olan fetüste primer doğum şeklinin sezaryen olması yönünde olan tartışmalar devam etmektedir (90). Bizim çalışmamızda 75 gr OGTT ile tanı alan grubun sezaryen oranı %68 iken, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grubun sezaryen oranlarını %60 olarak belirledik (p: 0,424). Yani iki grup arasında sezaryen ve normal doğum açısından birbirlerine üstünlükleri yoktu. Mükerrer sezaryen sayısına ek olarak isteğe bağlı sezaryenlerin de eklenmesi ile diyabet için çok daha önemli olan diğer endikasyonların sayı ve oranları azalmaktadır. Bu açıdan endikasyona bağlı sezaryen oranlarını tam yansıtmamaktadır.

Tedavide diyetin tek başına yeterli olmadığı durumlarda, gestasyonel diyabeti olan hastalar kliniğimizde insülin ile tedavi edilmektedir. Tedavi şekilleri açısından yapılan değerlendirmede 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 29 kişi insülin ile tedavi edilirken, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta 20 kişi insülin ile tedavi edilmiştir. Sonuçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç da her iki testin tanı performansının birbirine yakın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda; gruplar fetal makrozomi, preterm doğum ve preeklampsiyi içeren kötü prenatal sonuçlar açısından karılaştırıldığında bunlardan hiçbiri tek başına istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklikte bulunmadı. Mayo ve arkadaşlarının (99) yaptıkları çalışmada, bu gibi olumsuz gebelik sonuçlarını kompozit olumsuz gebelik sonuçları başlığında toplamış ve pozitif 75 gr OGTT'nin kompozit olumsuz gebelik sonuçlarını, sezaryen ile doğum ve large gestational age (LGA) fetus ile yüksek oranda bağımsız ve anlamlı ilişkili bulunmuştur. Kompozit olumsuz gebelik sonuçlarını değerlendirmek için çalışmamızda yer alan hasta sayısının yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Ancak tek tek olumsuz gebelik tablolarına baktığımızda her iki testin benzer sonuçlar verdiğini görmekteyiz.

Çalışmamızda her iki grupta yer alan hastalara postpartum 6. haftada 75 gr OGTT yapıldı. Gestasyonel diyabet saptanan gebelerin, gebelik sonrası açık tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına sahip olmaları sırasıyla %9 ve %10 bulunmuştur (94). Bu açıdan ADA (4) ve ACOG (5), gestasyonel diyabet saptanan vakaların, postpartum 6. haftada 75 gr GTT ile taranmasını önermiştir.

Biz postpartum 75 gr GTT sonuçlarını, gebelikte kullanılan her iki gestasyonel diyabet tarama testinin kıyaslanmasında etkili olacağını düşündük.

Sonuçta 75 gr OGTT ile tanı alan grup WHO kriterlerine göre değerlendirilerek 3 kişide sadece bozulmuş açlık glukozu, 4 kişide sadece bozulmuş glukoz toleransı, 1 kişide hem bozulmuş açlık glukozu hem bozulmuş glukoz toleransı ve 1 kişi de DM olarak değerlendirildi. 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta 4 kişide bozulmuş açlık glukozu, 6 kişide de bozulmuş glukoz toleransı bulundu. Gruplar arasında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Sonucun bu şekilde bulunması çalışma gruplarındaki hasta sayısının yeterli olmamasına, çalışmanın gücünün yetersiz olmasına bağlanabilir.

HbA1c ile eş zamanlı olarak gebelikte ve postpartum 6. haftada fruktozamin değerleri bakıldı. Gebelikte bakılan fruktozamin değerleri açısından, tek basamaklı test ile tanı alan grup ve iki basamaklı test ile tanı alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Aynı şekilde postpartum bakılan fruktozamin değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gestasyonel diyabette, fruktozamin yaygın kullanılan bir metot değildir. Tanıdan ziyade takipte yeri olan bir ölçüm olarak değerlendirilmektedir.

Postpartum 6. haftada WHO kriterleri dikkate alınarak bulunan bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve DM gelişen hastaları postpartum anormal glukoz değerleri olan hastalar olarak gruplandırdık. Gebelik sırasında ölçülen HbA1c değerini, postpartum anormal glukoz değerleri ile karşılaştırdık. Sonuçta gebelik sırasında yüksek bulunan HbA1c değeri, anormal postpartum glukoz gelişimini öngörmede yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0009$). Katon ve arkadaşları (100) tarafından yapılan çalışmada GDM'de yüksek HbA1c değerlerinin postpartum anormal glukoz değerleri ile karşılaşma riskini artırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada postpartum anormal glukoz değeri %42 olarak bulunmuş ve (100) gebelikte bakılan HbA1c değeri 6,1'den yüksek olan kadınların

postpartum anormal glukoz ile karşılaşma oranı 5,3'ten düşük olanlara göre 4 kat daha fazla bulunmuştur. Yine Oldfield ve Ogonowski (101) tarafından yapılan çalışma da bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte olup, gebelikte ölçülen yüksek HbA1c değerinin postpartum anormal glukoz değerleri ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda her iki grupta kendi içinde postpartum anormal glukoz değeri olan ve postpartum normal glukoz değerlerine sahip hastaların gebelik sırasında bakılan HbA1c değerleri açısından karşılaştırması yapıldı. 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 9 hastada WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz değeri mevcuttu, bu hastaların gebelikte bakılan HbA1c değeri ortalaması 5,7167 iken kalan 41 hastanın postpartum glukoz değerleri normal değerlendirilmiş olup, gebelik sırasında bakılan HbA1c ortalaması 5,2651 olarak bulundu. Sonuçta 75 gr OGTT ile tanı alan grupta WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz değerine sahip hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalaması, istatistiksel, postpartum normal glukoz değerleri olan grubun gebelikte bakılan HbA1c ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p; 0,002). 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta ise 10 hasta WHO kriterlerine göre postpartum anormal glukoz değerlerine sahipti ve gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,4 olarak bulundu. Kalan 40 hastanın ise gebelikte bakılan HbA1c ortalaması 5,0865 bulundu. 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta da postpartum anormal glukoz değerlerine sahip hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalaması, postpartum normal glukoz değerlerine sahip olan hastaların gebelikte bakılan HbA1c ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0,015). Sonuç genel toplamda da aynı olup, postpartum anormal glukoz değerlerine sahip toplam 19 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalaması, postpartum normal glukoz değerlerine sahip olan toplam 81 hastanın gebelikte bakılan HbA1c ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$). Bu sonuçlar ışığında GDM tanısı alan hastalarda gebelik sırasında yüksek bulunan HbA1c'nin, bu hastalarda postpartum süreçte gelişebilecek glukoz intoleransı ve diyabet açısından daha yüksek risk oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Bugün için IADPSG'nin önerdiği 75 gr OGTT eşik değerlerinin düşürülmesi ve bunun rutinde kullanılması için yeterli veri olmaması, ayrıca hem GDM sıklığını hem de maliyeti artırdığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır. Biz bu çalışmada her iki teste göre konulan GDM tanısı sonrası olumsuz gebelik sonuçları ve postpartum sonuçlar açısından anlamlı fark bulamadık. Dolayısıyla herhangi bir testin üstün olduğunu vurgulayamayız. Fakat

çalışmamızda postpartum anormal glukoz değerlerine sahip hastaların gebelik sırasında da yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla seçtiğimiz GDM tarama testi ile gestasyonel diyabet olarak değerlendirilen hastalarda bakılacak HbA1c'nin, hastanın postpartum anormal glukoz değerleri ile karşılaşılması açısından fikir verici olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yaş, boy, kilo, BMI, gravida, parite, doğum haftası ve fetal ağırlık gibi demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

2. Gebelikte HbA1c ve fruktozamin değerleri bakılma haftası açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,0009$). Bu durum iki basamaklı testte 50 gr OGTT ile tarama yapılarak pozitif sonuca sahip hastalara tekrar 100 gr OGTT ile tanı testi yapılmasından kaynaklanmaktadır.

3. Tedavi yöntemleri (insülin ve diyet, yalnız diyet) açısından iki grup arasında fark izlenmedi.

4. Doğum şekilleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

5. Postpartum 6. haftada her iki gruba yapılan 75 gr OGTT sonucunda 0. 1. 2. saat glukoz değerleri, HbA1c ve fruktozamin değerleri açısından farklılık yoktu.

6. Postpartum 6. haftada yapılan 75 gr OGTT sonucunda gruplar arasında bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet olarak bulunan hastalar açısından anlamlı farklılık yoktu.

7. Gebelikte bakılan HbA1c değeri 75 gr OGTT ile tanı alan grup anlamlı olarak yüksek bulundu.

8. Postpartum 6. haftada bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet olarak değerlendirilen hastalar anormal postpartum glukoz grubu altında toplandı. Gebelik sırasında yüksek bulunan HbA1c değeri, anormal postpartum glukoz gelişimini öngörmede yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0009$).

7. ÖZET

Gestasyonel Diyabet Taramasında Tek Basamaklı 75 gr Glukoz Tolerans Testi ile İki Basamaklı 50 gr-100 gr Glukoz Tolerans Testinin Karşılaştırılması ve Postpartum Glukoz Tolerans Testi ile Korelasyonlarının Belirlenmesi

Bu çalışma, randomize prospektif olarak 2014 yılı Ocak - Aralık ayları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve GDM taraması yapılması planlanan 857 gebede yapıldı. Hasta sayımız, 24-28. gebelik haftalarında olan, 75 gr OGTT ile tanı alan grupta 50 hasta, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta 50 hasta (11 kişi iki basamaklı test ile dış merkezde tanı alarak sonraki takibine kliniğimizde devam etmiştir) olmak üzere toplam 100 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamızda, tek basamaklı 75 gr OGTT ve iki basamaklı 50 gr-100 gr OGTT ile GDM tanısı alan hastalara postpartum 6. haftada 75 gr OGTT yaparak olumsuz gebelik sonuçları ve postpartum anormal glukoz sonuçları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Maternal özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında kilo, boy, BMI, yaş, gravida ve parite açısından fark görülmedi. Gruplar arasında fetal doğum ağırlıkları, doğum haftaları ve doğum şekilleri açısından da fark yoktu. GDM'nin olumsuz gebelik sonuçlarından olan makrozomi, preeklampsi ve preterm doğum açısından yapılan incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastalara tedavi yöntemi olarak sunulan yalnızca diyet ve insülin seçenekleri arasında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

75 gr OGTT ile tanı alan gruptaki HbA1c bakılma haftası ortalama 28,5 iken, 50 gr - 100 gr OGTT ile tanı alan grupta HbA1c bakılma haftası ortalama 30'dur. Mevcut farklılık iki basamaklı testte tarama yapıldıktan sonra eşik değeri geçen hastaların tanı testine tabi tutulmasından kaynaklandığı düşünülmüş olup, HbA1c bakılma haftaları açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0009$).

Gebelik sırasında bakılan HbA1c değerleri açısından iki grup arasında yapılan karşılaştırmada, 75 gr OGTT ile tanı alan grubun HbA1c ortalaması, 50gr-100gr OGTT ile tanı alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Postpartum 75 gr OGTT ile WHO kriterleri kullanılarak belirlenen bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet tanısı konulan hasta sayıları açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bozulmuş

açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet tanısı konulan hastalar postpartum anormal glukoz değeri olan hasta grubu adı altında toplandı. Tek basamaklı test (75 gr OGTT) sonrası postpartum değerlendirmede anormal glukoz değerine sahip hasta oranı %18 iken, iki basamaklı (50 gr - 100 gr OGTT) test sonrası bu oran %20 idi. Aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Postpartum anormal glukozu olan grupta, gebelikte bakılan HbA1c değeri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0009$).

Her iki grupta kendi içinde WHO kriterlerine göre anormal postpartum glukoz değeri olan ve normal postpartum glukoz değeri olanlar olmak üzere hastalar ikiye ayrıldı. Hem 75 gr OGTT ile tanı alan grupta, hem de 50 gr-100 gr OGTT ile tanı alan grupta postpartum anormal glukoz değerleri olan hastalarda, gebelikte bakılan HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yüksek HbA1c değerleri ile anormal postpartum glukoz değerindeki arasındaki birliktelik genel toplamda da mevcuttu. Çalışmamızda her iki teste göre konulan GDM tanısı sonrası olumsuz gebelik sonuçları ve postpartum sonuçlar açısından anlamlı fark bulamadık. Dolayısıyla herhangi bir testin üstün olduğunu vurgulayamayız. Çalışmamızda postpartum anormal glukoz değerlerine sahip hastaların, gebelik sırasında da yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuçta seçtiğimiz GDM tarama testi ile gestasyonel diyabet olarak değerlendirilen hastalarda gebelikte bakılacak HbA1c, hastanın postpartum anormal glukoz değerleri ile karşılaşılması açısından fikir verici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus,75 gr OGTT, 50 gr OGTT, 100 gr OGTT.

8. ABSTRACT

Comparison of One Step 75 g Glucose Tolerance Test and Two Step 50g-100g Glucose Tolerance Test in Gestational Diabetes Screening and Determination of Their Correlation with Postpartum Glucose Tolerance Test

In this randomized prospective study, 857 pregnant woman admitted to the Akdeniz University, Medicine Faculty Hospital were tested with GDM screening between January and December 2014. In our study, we have 100 patients. 50 of them were diagnosed with 75 g OGTT, and other 50 were diagnosed with 50 g - 100 g OGTT (11 of them were diagnosed with two step test by other healthcare centers and then followed by our clinic) at the 24 - 28th week of gestational weeks. In present study, we aimed to compare the adverse pregnancy outcomes and postpartum abnormal glucose results of patients who were diagnosed with GDM using one step 75 g OGTT or 50 g-100 g OGTT by doing 75 g OGTT at postpartum sixth week.

There were no significant differences among groups about maternal characteristics such as gravidity, parity, height, weight, BMI and age. There were no differences about fetal birth weight, gestational age and birth patterns. There were also no statistically significant differences among groups about macrosomia, preeclampsia and preterm birth which are all adverse pregnancy outcomes of GDM. For the chosen treatment options (only diet or insulin), there were no statistically significant differences among groups.

The mean gestational week for HbA1c analysis was 28.5 for the group diagnosed with 75 g OGTT and 30 for the group diagnosed with 50 g - 100 g OGTT. The differences among groups for the mean week in which HbA1c control is done was found to be statistically significant ($p<0,0009$) and it was interpreted in this way, in the two step test only persons who exceed the threshold level were subjected to the diagnostic test.

The average HbA1c level in pregnancy was higher in the 75 g OGTT group, than the 50 g-100 g OGTT group and the difference was statistically significant.

There was also no statistically significant difference between groups for the number of women who diagnosed with impaired fasting glucose, impaired glucose

tolerance and diabetes by using postpartum 75 g OGTT and WHO criteria. Patients diagnosed with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes were classified as abnormal postpartum glucose group. The rate of abnormal postpartum glucose groups in one step 75 g glucose tolerance test and two step 50 g-100 g glucose tolerance test were 18% and 20%, respectively. In this abnormal postpartum glucose group, pregnancy HbA1c levels in pregnancy was found to be significantly higher ($p<0,0009$).

In both groups, two subgroups were created; one includes patients with abnormal postpartum glucose and the other includes persons with normal postpartum glucose according to the WHO criteria. HbA1c levels in pregnancy were statistically significantly higher in the abnormal postpartum glucose group for both 75 g OGTT and 50 g - 100 g OGTT groups. Correlation between higher HbA1c and abnormal postpartum glucose levels was still present when all the women evaluated together. In our study, we failed to find significant differences about adverse pregnancy outcomes and postpartum results between GDM screening tests. Therefore, we can not highlight that any test is superior to the other. In this study, it is showed that patients with abnormal postpartum glucose levels had higher HbA1c levels in their pregnancy period. Consequently, in patient with gestational diabetes who diagnosed by GDM screening test, HbA1c level may be suggestive for the postpartum abnormal glucose level of the patient.

Key words: Gestational diabetes mellitus, 75 g OGTT, 50 g OGTT, 100 g OGTT.

9. KAYNAKLAR

1) National Diabetes Information Clearinghouse: National Diabetes Statistics 2011. Accessed June 6, 2013. http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics.

2) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women, Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 24: 2477-86.

3) American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus Care 2004; 27: 88-90.

4) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009; 32: 13.

5) Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion No: 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2009; 113-1419.

6) Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Diabetes Care 2010; 33: 676-82.

7) Burns TB. Endocrinology, in Sodemen's pathologic physiology, mechanisms of disease. Sodeman. 6nd ed 1981; 4-1040.

8) Karam JH. Greenspan FS, Strewler GJ (ed). Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus: Basic end Clinical Endocrinology. 5nd ed. Stamford: Appleton & Lange 1997; 595-663.

9) Nathan DM, Kuenen J, Borg R. Translating the HbA1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31: 1473-85.

10) İsmail D, Özlem O, Ayhan A (ed), Günalp S. Diyabetes Mellitus ve Gebelik Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006; 435-50.

11) Mahony R, Walsh C, Foley ME. Outcome of second prior macrosomic infant in women with normal glucose tolerance. Am J Obstet Gynecol 2006; 107: 857.

12) Getahun D, Nath C, Ananth CV. Gestational Diabetes in United States: Temporal trends 1989 though 2004. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 525.

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

14) Adapted from American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2012; 35(1): 11−63.

15) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, 2005; 28(1): 37-42.

16) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance; Part 1, 1999

17) Baekkeskov S, Neilsen JH. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. N Engl J Med 1982; 298: 167-9.

18) Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes Mellitus three changes of direction. Diabetologia 2010; 53: 446.

19) Bellman O, Hartman E. Influence of pregnancy on the kinetics of insulin. Am J Obstet Gynecol 1975; 122: 829.

20) Lind T, Bell S, Gilmore E. Insulin disappearance rate in pregnant and non pregnant women given GHRH. Eur J Clin Invest 1977; 7: 47.

21) Burt RL, Davidson IWF. Insulin half life and utilization in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1974; 43: 161.

22) Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic B- cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. Diabetes Care 1998; 21: 403.

23) Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM. Glucose production in pregnant women at term gestation: Sources of Glucose for Human Fetus 1979; 63: 383.

24) Cowett RA, Susa JB, Khan CB. Glucose kinetics in nondiabetic and diabetic women during the third trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 773.

25) Paccini G, Bergman RN. MINMOD: A computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsibility from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. 1986; 23: 113.

26) Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant woman. Am J Physiol 1993; 264: E60.

27) Catalano PM, Huston L, Amini SB, Khalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 903.

28) Kirwan JP, Hauguel–de Mauzon S, Leperceq J. TNF-alpha predictor of insulin resistance in Human pregnancy. Diabetes 2002; 51: 2207.

29) Sacks GP, Studena K. Normal pregnancy and preeclampsia both procedure inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1330.

30) Brody A, Veland K, Kase N. Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange 1989; 247-72.

31) Metzger BE, Unger RG, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. 14. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. Metabolism 1977; 26: 151-6.

32) Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. Diabetes 1991; 40(3): 18-24.

33) Spellacy WN. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopper A (Eds): Endocrinology in pregnancy. Philadelphia, Harper and Row 1983; 3: 161-75.

34) Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. Br Med J 1970; 1: 657.

35) Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. Diabetes Med 2003; 20: 506-7.

36) Herbert T, Alexander RM. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Tilg and Moschan Mol Med 2008; 14(3-4): 222-31.

37) Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 91(10): 4137-43.

38) Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007; 56: 1010–3.

39) Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. Endocrinology 2005; 146: 3417–27.

40) Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287: E182–7.

41) Martha L, Michael P. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(11): 5627-30.

42) Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming, Early Hum Dev 2011; 87: 743-7.

43) Uvena-Celebrezze J, Fung C, Thomas AJ. Relationship of neonatal body composition to maternal glucose control in women with gestational diabetes mellitus. Am J Maternal Fetal Neonatal Med. 2002; 12: 396-401.

44) American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin: Gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol 2001; 98: 525-38.

45) Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labor. Diabetes Nutr Metab 2000; 13: 257–62.

46) Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery, Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1296–300.

47) Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(2): B167.

48) Metin A, Göksun A. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş Kitabevi 2003; 2279-331.

49) Duncan JM. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc Lond 1882; 24: 256–85.

50) Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. Br Med J 1952; 3: 690–6.

51) Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1957; 9: 664-9.

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

53) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2011; 118:751–3.

54) American Collage of Obstetricians and Gynecologist. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl 1):s11– 66

55) WHO About diabetes (Accessed January 2013). http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html

56) Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2005-9.

57) Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1986; 68: 362–5.

58) Donovan L, Hartingling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational Diabetes: a systematic review for the US. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 159: 115-22.

59) Standards of medical care in Diabetes. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): S11-S63.

60) American Collage of Obstetricians and Gynecologist: Gestational diabetes Mellitus Practice Bulletin No: 137 Obstet Gynecol 2013; 122: 406-16.

61) Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR. The HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.

62) Pettitt JD, Bennett PH, Knowler WC. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. Diabetes 1985; 34: 119–22.

63) Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, Diabetes Care 1982; 5: 24-37.

64) Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Williams Obstetrics. McGraw-Hill Companies 2001; 21: 567-618.

65) Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies 2008; 17: 2275-304.

66) William N. Eds: James R. Scott, Philip J. Diabetes Mellitus in Pregnancy Danforth's Obstetrics and Gynecology. JB Lippincott Co. Philadelphia USA 1997; 7: 343-50.

67) Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Am J Obstet Gynecol 2003;101: 380–92.

68) Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111: 9–14.

69) Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? N Engl J Med 1996; 275: 1165–70.

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

71) Virjee S, Robinson S, Johnston G. Screening for diabetes in pregnancy. J R Soc Med 2001; 94: 502-9.

72) Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 954-7.

73) Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician 2001; 64: 169-70.

74) Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszyńska MB, Jaskot B, Kuczyńska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 405-10.

75) Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. Am J Obstet Gynecol 1997;89: 643–7.

76) Ogata ES. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. Diabetes Rev 1995;3: 652–7

77) O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality. Am J Obstet Gynecol 1973;116: 901–4.

78) Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. Br Med J 1999; 319: 1223–7.

79) Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE. Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. Aust NZ J Obstet Gynecol 1993; 33: 109–14.

80) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): 251–60.

81) Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with tic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492–500.

82) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 7nd ed., 2014; 988-1021

83) Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety, Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2011; 25: 51–63.

84) Reece EA Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? Curr Diabetes Rep 2012; 12: 24–32.

85) Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother, Curr Diabetes Rep 2012; 12: 4–15.

86) Landon MB, Spong CY, Thom EA multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361: 1339–48.

87) Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. Clinical Chemistry 2013; 59.9: 310-1321.

88) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. Am J Perinatol 1996; 13(5): 293-6.

89) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 611-5.

90) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Fetal macrosomia. ACOG Practice Bulletin No: 22, Washington DC 2000

91) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes :a systematic review and meta analysis. Lancet 2009; 73: 1773.

92) Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. N England J Med 2002; 346: 393.

93) Rather RE, Cristophi CA, Metzger BE. Prevention of Diabetes in women with a history of gestational Diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4774.

94) Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months postpartum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93-8.

95) Standards of Medical Care in Diabetes (American Diabetes Association). Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 1): 11-61.

96) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33(3): 676-82.

97) Scifres Christina M. Gestational Diabetes Diagnostic Methods (GD2M) Pilot Randomized Trial. Maternal and Child Health Journal 2014; 1-9.

98) Ethridge J, John K, Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Am J Obstet Gynecol 2014; 124(3): 571-8.

99) Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, & Berger H. The impact of adoption of The International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diyabetes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212.2: 224. e1-224. e9.

100) Katon J, Reiber G, Williams MA, Yanez D, Miller E. Hemoglobin A1c and Postpartum Abnormal Glucose Tolerance Among Women with Gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol 2012; 119.3: 566.

101) Oldfield MD, Donley P, Walwyn L, Scudamore I, Gregory R. Long term prognosis of women with gestational diabetes in a multiethnic population. Postgrad Med J 2007; 83: 426-30.