

T.C ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMASINDA GLİKOLİZE
HEMOGLOBİN'İN TANISAL DOĞRULUĞU VE BUNUN OLUMSUZ GEBELİK
SONUÇLARIYLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihatcan DEMİRCİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent DEMİR

Çanakkale / 2021

T.C ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TARAMASINDA GLİKOLİZE
HEMOGLOBİN'İN TANISAL DOĞRULUĞU VE BUNUN OLUMSUZ GEBELİK
SONUÇLARIYLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihatcan DEMİRCİOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bülent DEMİR

Çanakkale / 2021

TEŞEKKÜR

Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmama yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Bülent DEMİR'e

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim süresince yol gösteren, gelecekteki meslek hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda büyük emeği olan Prof. Dr. Mesut A. ÜNSAL, Prof. Dr. Servet Ö. HACİVELİOĞLU, Doç. Dr. Fatma BEYAZİT, Dr. Öğr. Üy. İ. Eren PEK ve Dr. Öğr. Üy. H. Öztürk ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, ebe ve personelimize

İyi ve kötü günde yanımda olan, destekleyen ve bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Nihatcan DEMİRCİOĞLU

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin (ADA) tanımına göre önceden var olan tip 1 ve 2 diyabetin dışlandığı, ilk tanısını gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde alan bir patolojidir. Bu hastalık gebelikte hem anne hem fetus için komplikasyonlara yol açabilen ciddi bir durumdur. GDM artmış sezaryen oranları, amniyon mayi miktarı anormallikleri ve makrozomi ile ilişkilidir.

OGTT GDM tanısı için uluslararası organizasyonlar tarafından önerilen tanısal test olmasına rağmen en az 8 saatlik hasta açlığı gerektiren, zaman alıcı ve gebe kadınlar için konforsuz bir yöntemdir.

HbA1c diyabet takinde, glisemik kontrolün izlenmesinde ve tedaviye rehberlik etmede rutin olarak kullanılmaktadır. HbA1c testi uzun süreli açlığa ihtiyaç duymaz, hamile kadınlar için 100 g OGTT'den daha konforludur. HbA1c günün herhangi bir saatinde ölçülebilir, daha az biyolojik varyasyona sahiptir, daha yüksek tekrarlanabilirliğe ve daha iyi analitik stabiliteye sahiptir.

Ancak HbA1c'nin GDM tanısında kullanımı konusunda henüz öneri yoktur. HbA1c'nin 75 gr ve 100 gr OGTT ile karşılaştırılarak GDM tanısında kullanılabilirliğini ölçen çalışmalar mevcuttur.

Biz kliniğimizde GDM tanısı için 2. trimesterde 75 gr OGTT kullanmaktayız. Bu çalışmamızda 75 gr OGTT yapılarak GDM tanısı alan gebelerin HbA1c seviyelerini değerlendirerek HbA1c'nin tarama ve tanı testi olarak GDM'yi öngörmedeki yerini belirlemeyi amaçladık. Hedefimiz GDM ve HbA1c değerleri arasındaki ilişkiyi ve olası gebelik komplikasyonlarını predikte etme yeteneğini tespit etmektir.

Yöntem: Çalışmamıza 01/01/2017 -01/06/2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gebelikte şeker yükleme testi (OGTT:

oral glukoz tolerans testi) yapılması amacıyla başvuran 24 -28'inci gestasyonel haftalarda olan kadınlardan tanı konmuş diyabet hastalığı olmayan ve ilk defa başvuru anında diyabet tanısı almış olan gebeler dahil edilmiştir. Hastane elektronik hasta kayıt sisteminden gebelik ICD tanıları ile 901520 SUT kodlu ve 901450 SUT kodlu işlemler retrospektif olarak taranmıştır ve şifreli harici bir bellekte hasta gizliği sağlanarak tek kopya halinde uygun istatistiksel çalışma programlarına kayıt edilmiştir. 18 -40 yaş arası kadınlar bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Bu bağlamda gebelik süreci herhangi bir şekilde komplike olmuş preeklampsi – hipo /hipertiroidi – kolestaz vb durumlar gelişmiş kadınlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Örnekleme oluşturan grupta 24 -28'inci hafta OGTT ile aynı gün kontrol edilen HbA1c düzeylerinin 75gr OGTT sonuçları ile korelasyonuna bakılmış ve yine HbA1C test aralığının gestasyonel olumsuz sonuçlar ile ilişkisi (intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, makrozomi, polihidroamnios ve yenidoğan yoğun bakımda hospitalizasyonu gibi durumlar) araştırılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya 207 hasta (%33,4), 412 sağlıklı birey olarak toplam 619 kadın katılmıştır. Kadınların HbA1c düzeyleri ortalamasının $5,15 \pm 0,42$ (4,1-6,4) olduğu gözlemlendi.

GDM'li gruptaki kadınların C/S ile doğum yapma sıklığı (%75,8) ve yaş ortalaması literatürle benzer şekilde sağlıklı gruptaki kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ($p=0,001$). Bu bulgulara ek olarak GDM'li kadınlarda, Makrozomi, Polihidroamnios ve YDYBÜ yatışı gözlenme sıklıkları anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p<0,05$). Diğer klinik özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında benzer sıklıklarda gözlemlendi ($p>0,05$)

HbA1c parametreleri ROC (Receiver operating characteristic) analizi ile incelenmiştir. Hastalık için HbA1c parametresi üzerinden hesaplanan ROC Eğri Altında Kalan (Area Under of the Curve) değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde olmadığı gözlemlenmiştir (EAA (%95 GA) 0.942 (0,923-0,961); $p=0,001$). Elde edilen 5,35 kesim noktasının hastalık tespitinde duyarlılık oranının 0,773, özgüllük oranının ise 0,944 olduğu tespit edilmiştir.

HbA1c düzeylerinde bir kesme değeri hesaplanmasını takiben (5,35) biyokimyasal parametre düzeylerinin kesim noktası üstü ve altı gruplar arasında anlamlı farkları olup olmadığına bakılmıştır. HbA1c değeri 5,36 ve üstü gruptaki kadınların C/S ile doğum yapma, Preterm Eylem, Polihidroamnios ve YDYBÜ yatışı gözlenme sıklıkları anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: HbA1c'nin GDM'yi saptamada OGTT'nin yerini alabilecek yeterli sensitivite ve spesifitede olmadığı tespit edildi. Oral glukoz yükleme ve tolerans testlerinin plazma HbA1c değeri ile yapılan tarama testine üstünlüğü göz önüne alınırsa HbA1c değeri ile tarama yalnızca zorunlu hallerde başvurulması gereken bir yöntem olarak görünmektedir. Oral glukoz tolerans testi hala altın standart tanı yöntemi olarak yerini korumaktadır.

GDM'yi predikte etmek amacıyla belirlenen HbA1c kesme değeri hesaplanarak yapılan incelemede ise HbA1c kesme değeri 5,35 olarak alındığında HbA1c değerleri 5,35'ten fazla olan grupta preterm eylem, C/S ile doğum yapma, polihidroamnios ve YDYBÜ yatışı gözlenme sıklıklarının anlamlı şekilde fazla izlendi. Bu veriler HbA1c'nin olumsuz gebelik sonuçlarını predikte etme konusunda ümit verici olabileceğini ve bu alanda daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gereken data ihtiyacını vurgular niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Glikolize Hemoglobin, Tanı

ABSTRACT

Objective: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a pathology that is first diagnosed in the second or third trimester of pregnancy, in which pre-existing type 1 and 2 diabetes is excluded, according to the definition of the American Diabetes Association (ADA). This disease is a serious condition that can lead to complications during pregnancy for both mother and fetus. GDM is associated with increased cesarean section rates, amniotic fluid abnormalities, and macrosomia.

Although OGTT is the diagnostic test recommended by international organizations for the diagnosis of GDM, it is a time-consuming and uncomfortable method for pregnant women that requires at least 8 hours of patient fasting.

HbA1c is routinely used in the diagnosis of diabetes, monitoring glycemic control and guiding treatment. HbA1c test does not require prolonged fasting, it is more comfortable for pregnant women than 100 g OGTT. HbA1c can be measured at any time of the day, has less biological variation, and has higher reproducibility and better analytical stability.

However, there is no recommendation yet for the use of HbA1c in the diagnosis of GDM. There are studies that measure the usability of HbA1c in the diagnosis of GDM by comparing it with 75 g and 100 g OGTT.

In our clinic, we use 75 gr OGTT in the second trimester for the diagnosis of GDM. In this study, we aimed to determine the role of HbA1c in predicting GDM as a screening and diagnostic test by evaluating the HbA1c levels of pregnant women diagnosed with GDM by performing 75 g OGTT. Our goal is to determine the relationship between GDM and HbA1c values and its ability to predict possible pregnancy complications.

Methods: Our study included pregnant women without diagnosed diabetes who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Health Application and

Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology between 01/01/2017 - 01/06/2021 for the purpose of performing OGTT (oral glucose tolerance test) during pregnancy. Pregnancy ICD diagnoses and procedures with SUT code 901520 and SUT code 901450 were scanned retrospectively from the hospital electronic patient registration system and recorded in appropriate statistical study programs in a single copy by ensuring patient confidentiality in an encrypted external memory. Women between the ages of 18 and 40 constitute the sample of this study. In this context, women whose pregnancy process was complicated in any way and preeclampsia - hypo / hyperthyroidism - cholestasis etc. developed conditions were excluded from the study.

Findings: A total of 619 women, including 207 patients (33.4%) and 412 healthy individuals, participated in this study. It was observed that the mean HbA1c levels of the women were 5.15 ± 0.42 (4.1-6.4).

The frequency of giving birth by C/S in women in the GDM group (75.8%) and the mean age were significantly higher than the women in the healthy group, similar to the literature ($p=0.001$). In addition to these findings, the frequency of macrosomia, polyhydramnios, and NICU admission was found to be significantly higher in women with GDM ($p<0.05$). Other clinical features were observed at similar frequencies in the patient and control groups ($p>0.05$).

HbA1c parameters were analyzed by ROC (Receiver operating characteristic) analysis. It was observed that the Area Under of the Curve value calculated over the HbA1c parameter for the disease was not statistically significant (AUC (95% CI) 0.942 (0.923-0.961); $p=0.001$). The sensitivity ratio of the 5.35 cutoff points obtained was 0.773 and the specificity ratio was 0.944 in disease detection.

After calculating a cut-off value in HbA1c levels (5,35), it was examined whether there were significant differences in biochemical parameter levels between the groups above and below the cut-off point. The frequency of giving birth with C/S, Preterm Labor, Polyhydramnios, and NICU hospitalization was

found to be significantly higher in women in the group with an HbA1c value of 5.36 and above ($p < 0.05$).

Conclusion: It was determined that HbA1c did not have sufficient sensitivity and specificity to replace OGTT in detecting GDM. Considering the superiority of oral glucose loading and tolerance tests over the screening test performed with plasma HbA1c value, screening with HbA1c value seems to be a method that should be applied only in cases of necessity. Oral glucose tolerance test still remains the gold standard diagnostic method.

In the analysis performed by calculating the HbA1c cut-off value determined to predict GDM, when the HbA1c cut-off value was taken as 5.35, the frequencies of preterm labor, delivery with C/S, polyhydramnios and NICU hospitalization were found to be significant in the group with HbA1c values higher than 5.35. overwatched. These data emphasize that HbA1c may be promising in predicting adverse pregnancy outcomes and the need for data in this area that should be supported by larger and prospective studies.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Glycated Hemoglobine, Diagnosis

İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Teşekkür	ii
Özet	iii
Abstract	vi
İçindekiler	ix
Kısaltmalar ve simgeler dizini	xi
Şekiller dizini	xiii
Tablolar dizini	xiv
1.Giriş	1
2.Genel bilgiler	4
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Prevalans-Risk Faktörleri	5
2.1.3. Etiyoloji-Patogenez	6
2.1.4. Tanı ve Tarama	8
2.2. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)	9
2.2.1. Biyokimyasal Özellikler	9
2.2.2. Diyabet Tanı ve Takibinde Glikozile Hemoglobinin (HbA1c)	10
Önemi	
2.3. GDM Komplikasyonları	12
2.3.1. GDM'nin Plasentaya Etkileri- Plasental Komplikasyonlar	12
2.3.2. Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar	13
2.3.2.1. Abortus ve Ölü Doğum	13
2.3.2.2. Perinatal Mortalite	14
2.3.2.3. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (TTN)	14
2.3.2.4. Perinatal Asfiksi	14
2.3.2.5. Respiratuar Distress Sendromu	15
2.3.2.6. Makrozomi-LGA	15
2.3.2.7. Konjenital Anomaliler	9
2.3.2.8. Hipoglisemi-Hiperglisemi	10

2.3.2.9. Hiperbilirubinemi	20
2.3.2.10. Hematolojik Sorunlar	20
2.3.2.11. Doğum Travması	21
2.3.3. Gestasyonel (Maternal) Komplikasyonlar	22
2.3.3.1. Preeklampsi	22
2.3.3.2. Preterm Doğum	22
2.3.3.3. Oligohidramnioz	22
2.3.3.4. Polihidramnioz	23
3. Materyal ve Metod	24
3.1. İstatistiksel Analiz	25
4. Bulgular	26
5. Tartışma	36
6. Sonuç	41
7. Kaynaklar	42

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birliği
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AFI	Amniotic Fluid Index, Amniyon Sıvı İndeksi
AGA	Gestasyonel yaşa uygun doğum ağırlıklı bebek
APG	Açlık Plazma Glukozu
β-hCG	Beta Human Chorionic Gonadotrophin
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CPD	Cephalopelvic Disproportion, Sefalopelvik Uyumsuzluk
CST	Contraction Stres Test
DAB	Diyabetik Anne Bebeği
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASD	Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği
EDT	Erken Doğum Tehdidi
EMR	Erken Membran Rüptürü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study
HbA1c	Glikolize Hemoglobin A1c
hPL	Human plasental laktojen
HT	Hipertansiyon
IADPSG	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği
IDF	Ulusal Diyabet Fedarasyonu
IFG-BAG	Impaired Fasting Glucose, Bozulmuş Açlık Glukozu
IGF-1	Insuline Like Growth Factor-1
IUGR-FGR	Intrauterine Growth Restriction, Fetal Büyüme Kısıtlılığı

NPD	Negatif Prediktif Değer
NST	Non Stres Test
LGA	Gestasyonel yaşıa göre iri bebek
OGTT	Oral Glukoz Tolerans testi
PG	Plazma Glukozu
PGDM	Pregestasyonel diabetes mellitus
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PROM	Premature Rupture of Membrans
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS	Respiratuar distres sendromu
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAT	Son Adet Tarihi
SD	Standart sapma
SGA	Gestasyonel yaşıa göre düşük doğum ağırlıklı bebek
SPSS	American Society of Reproductive Medicine
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFA	Tahmini Fetal Ağırlık
TTN	Yenidoğanın geçici takipnesi
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hba1c değerlerinin histogram grafiği	28
Şekil 2. Hba1c değeri için çizilen ROC eğrisi	32



TABLolar

Tablo 1. IADPSG kriterlerine göre gebelikte hiperglisemik bozuklukların tanısı	8
Tablo 2. İlk trimester HbA1c Değerleri ve Konjenital Anomali ilişkisi	19
Tablo 3. Tüm olguların demografik ve karakteristik özellikleri	26
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması	29
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda yaş, biyokimyasal parametreler ve apgar skorlarının karşılaştırılması	31
Tablo 6. Hba1c için kesim noktasının belirlenmesi (ROC analizi)	32
Tablo 7. HbA1c (%) kesim noktasına (5,35) değerine göre demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması	33
Tablo 8. HbA1c kesim noktasına (5,35) değerine göre demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal bir gebelik sürecinde glikojen depolarında, periferal glukoz kullanımında, karaciğer glukoz üretiminde ve fetüs tarafından kullanılan glukoz oranında artış olması nedeniyle gebelerdeki plazma glukoz düzeyinin, gebe olmayan kadınlara göre %10 ila %15 daha düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(1). Hem gebeyi hem de fetüsü besleyen maternal glukozun dağılım gösterdiği alan artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca gebelik süreci boyunca postprandiyal plazma glukoz düzeylerinin gebe olmayanlara göre %10 ila %15 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(2).

Gebelikle fizyolojik olarak görülen insülin direnci nedeniyle artan plazma glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulabilmesi için normalden fazla miktarda insülin salgılanmaktadır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1); enerji metabolizmasının kontrolünde, hücresel düzeyde proliferasyonda, doku büyümesi, gelişiminde ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır(3). Yatkınlığı olan bazı kadınlarda, gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreas fonksiyonları yetersiz kaldığında GDM ortaya çıkar.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik esnasında saptanan herhangi bir derecede olan glukoz intoleransı olarak isimlendirilir(4). Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği (IADPSG) ise, ilk prenatal ziyaret sırasında fark edilen olgular için GDM ifadesi kullanılmasını önermemektedir. Bu olgulara "aşikâr diyabet" veya "pregestasyonel diyabet" ifadesi kullanımını, gebeliğin ikinci trimesteri ve daha sonrasında saptanan olgular için "GDM" tanımını önermektedir(5). GDM genelde büyük kısmı plasentadan üretilen gebelikle ilişkili insülin antagonistik faktörler zirveye ulaştığında yani ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadır.

Türk toplumu, GDM açısından orta derecede riskli bir toplum sayılabilir; toplam prevalansın ise %4-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (6).

Gestasyonel diyabetes mellitus'un maternal, fetal ve neonatal birçok komplikasyona neden olduğu pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Preeklampsi, polihidroamniyos, makrozomi, hepatomegali ve kardiyomegali gibi hücrel proliferasyonu etkileyen fetal organomegaliler, nörolojik, kardiyak, renal anomaliler, doğum travması, artmış sezaryen riski, perinatal mortalite, neonatal respiratuvar problemler ve hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik komplikasyonlar gebelik boyunca GDM'ye ilişkili olarak gelişen bazı komplikasyonların başlıcalarıdır(7,8). Yapılan literatür taramasında diyabetik gebelerde kötü glisemik kontrol ile fetal/maternal komplikasyonlar ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu öngörülmektedir.

Gebelik boyunca veya gebelik öncesinde DM'nin klinik olarak tanınması temel olarak oluşabilecek gebelik komplikasyonlarını önlemek açısından önem arz etmektedir. Ayrıca fetal ve neonatal sonuçları iyileştirmek ve gelecek nesillerdeki uzun dönem etkilerini önlemek açısından da önem taşır. Gestasyonel diyabetin tanımlanması, gebelik sürecinde uygun bakım ve takip ile kontrol altında tutulması, fetal etkilerin iyi tanımlanarak antenatal dönemde yenidoğan yönetiminin yapılması, gestasyonel diyabete bağlı gelişecek komplikasyonları ve sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltacaktır.(9)

Gebeler 24-28'inci haftalar arasında yapılan American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) önerilerine uygun olan ve ülkemiz dahil bir çok farklı merkezde mevcut geçerli uygulama olan ve 50 veya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak GDM açısından taranmaktadır. Fakat bazı gebeler glukoz solüsyonunu içtikten sonra kusabilmekte ve testi optimal şekilde yapamamaktadır. Bunun dışında bazı gebeler de glukoz solüsyonunu içmenin bebeğine veya kendine zarar verebileceği gibi yanlış inançlarla, oral glukoz yükleme veya tolerans testlerinin yapılmasını kabul etmemektedir. Bu nedenlerle alternatif bir tarama yöntemi arayışıyla yaklaşık üç aylık plazma glukoz regülasyonunu gösteren plazma HbA1c değerinin kullanımı araştırılmıştır.(10) Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında HbA1c düzeyi kesme değerinin popülasyonlara göre değiştiği gözükmektedir ve bazı gruplar HbA1c düzeyi ile tarama yapılabileceğini savunurken bazı gruplar HbA1c düzeyi ile taramanın mümkün olmayacağını savunmuşlardır.(11-13)

Tüm hastalara HbA1c diabetin glisemik kontrol derecesinin belirlenmesi adına bakılması gereken etkili bir parametredir.(14) Literatürde HbA1c tetkikinin OGTT ye alternatif bir test olabileceğini ve gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konduktan sonra HbA1c düzeylerine göre risk sınıflaması yapılabileceğini öneren çalışmalar mevcuttur (12,13,15).

Bu çalışmamızda HbA1c düzeyi ile gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester komplikasyonları arasındaki ilişki saptanması ve OGTT yerine kullanılabilecek tanısal bir test olup olmadığının belirlenmesi, aynı zamanda da antenatal morbidite ve mortaliteyi öngörmedeki yerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 TANIMI

Diyabetes mellitus (DM); protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması regülasyonunda bozukluklara yol açan; insülin hormon sekresyonunun ya da insülinin dokular üzerindeki etkisinin yetersizliği sonucu kronik kan glukoz düzeyi yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Klinik tablo anormal yüksek seyreden kan glukoz düzeyinin yol açtığı endokrin ve metabolik birtakım bozukluklar sonucu oluşur.(16) Kronik hiperglisemi; göz dibi, böbrekler, periferik sinirler, kalp ve vasküler sistem gibi birçok organda hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte başlayan veya gebelik esnasında farkedilen herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur.(4) Hastaların büyük bir kısmında bu glukoz tolerans bozukluğu gebelik sırasında oluşmuştur. Daha az bir kısım hastada ise önceden tanı almamış Tip 2 diyabet mellitus (DM) mevcuttur.

GDM ile komplike olan gebelikler hem anne hem de bebek açısından yüksek riskli olup yakın takip gerektirmektedir. Yeterli takibi ve tedavisi yapılamayan veya tanı alamayan gebelerin bebeklerinde makrozomi, doğum travması, doğumsal anomaliler, metabolik ve endokrin bozukluklar; annede ise preeklampsi, sezaryen ile doğum, hipo-hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, retinopati ve nefropati gibi geniş bir spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olan bozukluklar izlenebilir.(7) Bunların yanısıra uzun dönemde çocukluk çağı diyabeti, motor gelişimde bozukluklar, infantil obezite veya hiperaktivite gelişebilir. Yapılan araştırmalarda pregestasyonel veya ilk trimesterde diyabet tanısı konulan hastalara uygun perinatal ve neonatal yaklaşım ve tedavi ile hastalığın neden olduğu komplikasyonlar minimize edilmiş ve fetal–perinatal ölümler %3'ün altına düşürülmüştür.(9,17)

2.1.2 PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

GDM prevalansı etnik ve ırksal etmenlere bağılı olarak değişkenlik göstermektedir. ABD'de GDM tüm gebelerin yaklaşık %4-14'ünde saptanmaktadır ve prevalansın gün geçtikçe arttığı düşünölmektedir.(18) Türk Diyabet Vakfı'nın 2013'teki verilerine göre ölkemizde GDM prevalansı %5-7 olarak saptanmıştır.(19)

Prevalansı kullanılan yöntem ve taranan topluluklara göre değişmekle birlikte kabaca tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde GDM bulunduğu tahmin edilmektedir.(20) Her ne kadar GDM prevalansı tarama yöntemlerine göre farklılıklar gösteriyor olsa da median anne yaşı ve kilosu bu farklılığı belirleyen önemli etkenlerdendir.(21)

GDM gelişiminde etkili olduğu düşünölen pek çok faktör mevcuttur.(22) Bu faktörlerden birden fazlasının mevcut olması durumunda GDM görölme ihtimalinin daha da fazla arttığı düşünölmektedir. Bu faktörlerden bazıları aşığıda belirtilmiştir.

- Ailede (özellikle 1. Derece akrabalarda) DM öyküsü
- Daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü
- Pregestasyonel vücut ağırlığının normal sınırlardan %10 veya daha fazla olması ya da VKİ 30 kg/m²'den fazla olması, gebelikler arası periyotta dikkate değer ölçüde kilo alımı
- Yaşın 25'ten büyük olması
- Daha önceden mevcut olan glukoz tolerans bozukluğu olması
- Önceki gebeliklerde 4000 gr'dan daha ağır doğum öyküsü bulunması
- DM gelişimi için riskli etnik grupta olmak
- Önceki gebeliklerde açıklanamayan fetal/perinatal mortalite veya doğumsal anomalili doğum öyküsü varlığı
- Anne doğum ağırlığının 4000 gr'dan daha fazla veya 2700 gr'dan az olması
- İlk prenatal veya gebelik tespiti sonrası ilk vizitte glukozüri saptanması
- PCOS
- Steroid kullanımı
- Esansiyel hipertansiyon (HT) veya gestasyonel HT'sinin mevcut olması

2.1.3 ETİYOLOJİ-PATOGENEZ

Gebelikte oluşan metabolik değişikliklerin esas amacı büyüyen ve gelişen fetusa yeterli metabolik desteği sağlamaktır. Gebeliğin ilk trimesteri maternal glikojen, protein ve yağ depolarında artışla seyreden ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu anabolik bir süreçtir.(23) Birinci trimesterde glikozun periferik kullanımındaki artış nedeniyle açlık plazma glikozu (APG) seviyesi daha düşüktür ve düşüş seviyesi ortalama 15 mg/dl kadardır. Birinci trimester sonuna doğru APG değerleri en düşük seviyeye iner.(24) Gebeliğin ikinci yarısına ise daha çok katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyaçlarını karşılamak için plazma glukoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda önceye göre daha yüksek tutulur.(25)

Gebelik süresince fizyolojik olarak çok sayıda plasental hormon sebebiyle insülin direnci oluşur. Plasentadan sekrete edilen bu diyabetojenik hormonların başında human plasental laktojen (hPL) gelmektedir.(25) Growth hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon diğer plasental diyabetojenik hormonlardan bazılarıdır. Bu hormonlar fetusa gönderilen metabolitlerin devamlılığını sağlamak amacıyla karbonhidrat ve lipit metabolizmasına etkili olurlar.(3)

Gebeliğin erken döneminde pankreas beta hücreleri hiperplaziye gider ve hem insülin salgılanmasında hem de dokularda insüline karşı sensitivitede artış meydana gelir. Gebeliğin devam eden dönemlerinde ise bahsedilen diyabetojenik plasental hormonların ve de progesteronun artması ile insülin rezistansı gelişmektedir. Annede oluşan bu insülin direncinin ikinci trimesterde başladığı ve üçüncü trimesterde ise en yüksek düzeylerine ulaştığı düşünülmektedir.(26) hPL, gebeliğin yaklaşık 30. haftasında en yüksek düzeylerine erişir ve gebelikte gelişen insülin direncinde en önemli rolü oynamaktadır.(27) Ayrıca yükselmiş trigliserid, serbest yağ asitleri, HDL (high density lipoprotein), VLDL (Very Low Density Lipoprotein), lipoproteinler ve serbest kortizol düzeyleri de hiperglisemiye belirginleşmesine katkıda bulunurlar.(28)

Gestasyonel dönemde gelişen insülin direnci, pregestasyonel diyabeti olan hastalarda glukoz intoleransını artırırken diyabetik olmayan fakat yetersiz insülin rezervi olan hastalarda ise artan insülin ihtiyacı karşılanamamasına sekonder GDM gelişir.(26) Esas olarak gebe pankreasının fizyolojik olarak ortaya çıkan diyabetojenik etkileri kompanse edememesi sonucunda GDM gelişir. İnsülin yetersizliğinin muhtemel nedenleri; otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna neden olan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğudur, ancak kesin nedeni tam olarak belirlenememiştir.(29)

GDM'li annede pankreatik insülin yanıtı yetersiz kaldığında önce maternal daha sonra da fetal hiperglisemi tablosu gelişir. Bu tablo tipik olarak postprandial hiperglisemi epizodları olarak izlenir. Bu epizodlar fetustaki hızlanmış büyüme artışının önemli sebeplerinden biridir. Fetal ve maternal hiperglisemiye, fetal hiperinsülinemi yanıtı eşlik eder.(30) Hiperinsülinemi de anabolizan etki gösteren metabolizmasıyla makrozomiye sebep olur. Artan glukozun yağ olarak depolanmasıyla karakterize olan bu dönüşüm fetusta enerji tüketimine bağlı olarak hipoksiye yol açar. Fetal hipoksi epizodları ise hipertansiyona, kardiyak remodelling ve kardiyak hipertrofiye, daha sonrasında ise fetal eritropoetin artışıyla eritrosit hiperplazisine ve adrenal kortikotropin düzeylerinin artmasıyla hemotokrit düzeylerinde yükselmeye neden olur.(31)

Glisemik kontrolün iyi sağlanamaması ve fetal oksijen miktarının azalması sonucu ortaya çıkan polisitemi; (hematokrit >65) diyabetik anne bebeklerinin %5-10'unda izlenir.(32) Neonatal dönemdeki polisitemi vasküler oklüzyonlar, zayıf kan dolaşımı ve postnatal hiperbilirubinemiyle sonuçlanır. Sağlıklı bir gebelik sırasında, APG düzeyleri $74 \pm 2,7$ mg /dL düzeylerine kadar düşebilir. Ancak peak postprandial plazma glukozu değerleri nadiren 120 mg/dL üzerinde seyreder. Gebelik sırasında glisemik kontrolün titizlikle takip edilmesinin makrozomi insidansını azalttığı tespit edilmiştir. Özellikle postprandial glukoz (PPG) düzeyleri 120 mg/dl' nin altında tutulduğunda makrozomi insidansının %20 olduğu ancak PPG düzeyleri 160 mg/dl ve üzerine yükseldiğinde makrozominin %35 oranına yükseldiği izlenmiştir.(33)

2.1.4 TANI VE TARAMA

Diyabetes mellituslu gebeler; gebelikten önce diyabet olduğunu bilenler (pregestasyonel veya aşikar) ve gebelik sırasında tanı koyulanlar (gestasyonel) olarak ikiye ayrılabilir.(34) Erken gebelik haftalarında tespit edilen hiperglisemiye HbA1c yüksekliği de eşlik ediyorsa hasta pregestasyonel diyabet olarak kabul edilmesini öneren çalışmalar mevcuttur.(35) Pregestasyonel diyabeti olan hastalarda diyabetin tipi varsayılan etiopatogeneze ve patofizyolojik süreçlere göre sınıflandırılmalıdır. Tip 1 DM mutlak insülin yetmezliği olarak, Tip 2 DM ise bozulmuş insülin salınımı, artmış insülin direnci ya da artmış glukoz üretimi olarak tanımlanır. Her iki diyabet tipinde de anormal glukoz metabolizması izlenmektedir.(20) Genellikle GDM gebeliğin diyabetojenik etkilerinin daha belirgin izlendiği gebeliğin ikinci yarısında araştırılmalıdır.(36)

Tablo 1: IADPSG kriterlerine göre gebelikte hiperglisemik bozuklukların tanısı(37)

İlk prenatal ziyaret Tüm gebelere veya sadece yüksek riskli popülasyona aşağıdakilerden biri yapılır:		
Açlık plazma glukozu (APG)	≥ 126 mg/dl	Aşikar Diyabet
HbA1c	≤ %6,5 ve APS 92-126 mg/dL	GDM
Rastgele plazma glukozu	≤ 200 mg/dl ve APS <92mg/dl	24-28.gh'da 75 g OGTT yapılmalı
24-28. gebelik haftası Daha önce GDM veya tanısı almamış olan tüm hastalara 75g OGTT yapılır		
	APG≥126 mg/dl	Aşikar Diyabet
	75 g OGTT pozitifliği	GDM
	75 g OGTT negatifse	Normal

Gestasyonel diyabet açısından rutin taramanın hastalara daha erken tanı koyarak hem gebeye hem de fetuse ait komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.(38) Risk faktörlerinden herhangi birinin mevcut olduğu gebelerde ilk trimesterde OGTT yapılması, testi normal saptanan gebelere ise 24-28. haftalarda tekrar OGTT yapılması önerilmektedir.(39) Risk faktörü bulunmayan gebelerde ise 24-28. haftada OGTT uygulamak yeterli olarak görülmektedir.(39)

IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) önerilerine göre gestasyonel diyabetin OGTT ile kesin tanısı için 75 gram şeker yükleme testi sonrası eşik plazma glukozu değerlerinden en az bir değer eşik değeri üstü saptanması OGTT müspetliğini göstermektedir.(39) Bu eşik plazma glukoz değerleri, açlık 92 mg/dl, birinci saat 180 mg/dl, ikinci saat 153 mg/dl'dir.(40)

2.2. GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HBA1C)

2.2.1.BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Hemoglobin yapısındaki beta zincirinin N terminal ucundaki valin (B_{V1}) aminoasidinde bulunan alfa amino grubunun glukoz ile reaksiyona girmesi yani glikasyonu sonucunda HbA1c oluşur.(41) Normal sağlıklı bireylerde tüm hemoglobin miktarının %4-6 civarı HbA1c formundadır. Geriye dönük olarak hastaların yaklaşık 3 aylık kan şekeri kontrolü hakkında fikir verir.(41) Bunun yanı sıra test için 8 saatlik açlık şartı gerekmediğinden hasta için de daha konforludur. HbA1c ölçüm yönteminin tüm dünyada standardize edilmesi amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.(41) Ayrıca HbA1c DM takibinde prognostik öneme sahip bir parametre olarak da görülmektedir.(42)

Gerek HbA1c ölçüm yönteminin dünya genelinde standardizasyonu gerekse prognostik önemi olması sebebiyle HbA1c'nin DM tanısında kullanılabileceği de tartışılmaktadır. Günümüzde sonuçları altın standart olarak kabul görmekte olan DiabetesControl and Complications Trial; Diabet Kontrol ve Komplikasyon Denemesi (DCCT) çalışmasında da kullanılan High Performance Liquid Chromatography: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibrasyon şartı aranmaktadır.(43) Bu yöntem baz alınarak tespit edilen normal değer aralıkları %4-6 arasındadır (20-42 mmol/mol).

DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş HPLC yöntemine göre diyabetik olmayanlardan normal olarak kabul edilen üst sınır %6'dır (42mmol/mol).(44) Geriye dönük sağladığı verilere rağmen HbA1c güncel glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yetersiz kalmakta, ayrıca anemiye yol açan hastalıklarda ve gebelik de dahil olmak üzere demir eksikliği anemisine neden olan tüm fizyolojik veya patolojik durumlarda değerlendirmeyi olumsuz yönde etkilemektedir.(45,46)

2.2.2. GDM TANI VE TAKİBİNDE HbA1C'İN ÖNEMİ

Diyabetin etkin kontrolü ve monitorizasyonu; gelişebilecek makrozomi, konjenital anomaliler, intrauterin gebelik kayıpları ve mortalite ve morbiditeye neden olabilecek diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önem arz etmektedir. Yirmi dördüncü hafta civarında en düşük değerde olmak üzere gestasyon boyunca HbA1c'nin bifazik bir değişim gösterdiği bilinmektedir.(47,48)

Sanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik olmayan gebelerde 24. gebelik haftasından itibaren HbA1c düzeylerinde artış saptamışlardır.(49) Literatür çalışmalarında bazı yazarlar, gelişen bu mevcut durumu gebenin bulantılarının azalması ile beslenmesindeki değişime, bazı yazarlar ise plazma glukoz düzeyiyle ilişkisiz olarak HbA1c'nin yükselmesine bağlamaktadır.(50) Bu nedenlerle HbA1c gebelik süresince glisemik kontrol indeksi olarak beklenen özellikleri karşılayamamaktadır.(51)

Sadece bifazik olduğunun bilinmesi ve ilk trimesterde henüz pregestasyonel döneme ve gebelik başı döneme ait glisemik kontrolü gösterdiği teorik olarak bilinen HbA1c'nin ilk trimesterde yüksek olmasının konjenital malformasyon riskini anlamlı düzeyde arttırdığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır.(50,52) Son trimesterde artmış izlenen HbA1c düzeyleri ise preeklampsi ve makrozomi açısından artmış risk ile seyretmektedir.(42,53) Gebelikte HbA1c düzeyinin etkinliği tartışılmakla birlikte, takipte HbA1c'yi rutin olarak kullanan merkezler, komplikasyonları önleyebilmek için HbA1c'nin pregestasyonel dönemdeki düzeyden bile daha düşük olması gerektiğini önermektedirler.(42,50)

Parmak ucu kan şekeri ölçümü ile birlikte alınan HbA1c düzeyleri takip ve tedavide kullanışlı bir parametre olarak yine de göz önünde bulundurulmalıdır.(38) Özellikle pregestasyonel diyabeti olan gebelerde HbA1c düzeylerinin hedef normal aralıkta tutulması maternal ve fetal komplikasyonları tespit etme ve önlemede son derece önemli rol oynamaktadır.

Yapılan mevcut çalışmalarda HbA1c için GDM tanı ve taramasında yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip eşik bir değer henüz belirlenememiştir. Bu konuyla ilgili yapılan dört farklı çalışmada HbA1c eşik değeri için 5.0, 5.3, 5.5 ve 7.5 belirlenmiştir ve bu değerler baz alınarak GDM saptama olasılığı açısından net bir sonuca ulaşılamamıştır. Agarwal ve ark.'nın 442 hasta ile yaptıkları çalışmada HbA1c'nin GDM taraması açısından zayıf bir test olduğu sonucuna varılmıştır.(50,54,55)

Uncu ve ark.'nın 42 gebe üzerinde yaptığı çalışmada ise GDM tanısında 50 gram OGTT'nin, serum fruktozamin ve HbA1c düzeylerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri üzerinde çalışılmıştır. HbA1c'nin tanısal ek bir katkı sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır.(55) HbA1c'nin standardize edilmesindeki zorluklar, her merkezde bulunmaması, teknik zorluklar ve görece yüksek maliyeti nedeniyle ülkemizde tarama amaçlı kullanımı henüz uygun görünmemektedir. Ancak gebe olmayan hastalarda glisemik kontrolün takibinde hala "altın standart" olarak kullanılmaktadır.(55)

Greene ve ark. ilk trimesterde bakılan HbA1c düzeyleri ile konjenital anomaliler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmanın sonucunda, HbA1c düzeyi yüksek olan gebelerde konjenital malformasyon gelişme oranlarını daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır.(52) Her zaman gerçekte olan ortalama kan şekeri düzeyini yansıtmayabilen evde parmak ucu kan şekeri ölçümüne ek olarak, HbA1c düzeylerine bakmak takip ve tedavide faydalı bir parametre olarak görünmektedir.(38) Bu nedenle, HbA1c düzeylerinin takibi normal kan şekeri takibine ek olarak yararlı görünmektedir. Pregestasyonel diyabetli kadınlarda iyi bir metabolik kontrol için seçilmesi gereken hedef normal veya normal değerlere yakın bir HbA1c'yi yakalamaktır.(56)

2.3. GDM KOMPLİKASYONLARI

2.3.1. GDM'İN PLASENTAYA ETKİLERİ- PLASENTAL KOMPLİKASYONLAR

24-28. haftalarda plasentada büyümenin saptanması GDM taraması açısından önemli bir marker veya GDM tanısını destekleyebilecek bir parametre olarak kabul edilebilir.(38) Plasental maturasyon derecesinin saptanması, gelişmekte olan fetusun plasenta aracılığıyla yeterince beslenip beslenemediğini anlamak açısından önemlidir.

Plasentanın maturasyonu veya yaşlanması, rutin obstetrik taramalarda yapılan ultrason muayenelerinde plasental loblarda kalsifikasyon varlığı ile belirlenebilmektedir.(57) HT, diyabet ve sigara içiciliğinin plasentanın erken maturasyonu ve yaşlanması ile ilişkili olduğu saptanmıştır.(57) Literatürdeki pek çok çalışmada plazma glukoz seviyeleri yüksek seyreden gebelerin plasental hacim ve ağırlıklarının yüksek izlendiği ve plasentada konstitusyonel değişiklikler izlendiği bildirilmiştir.(58–60)

Hipersellüler stromaya sahip, Hofbauer tipi hücrelerden zengin bir bağ yapısı ile bazal membranlarda kalınlaşma, koryonik villusların maturasyonunun gecikmesi gibi bulgular GDM'si olan annelerin plasentalarında izlenebilen histopatolojik değişikliklerden bazılarıdır.(59)

GDM'li annelerin plasentalarında histopatolojik değişiklikler olmakla beraber bu değişikliklerin HbA1C düzeyleri ile ilişkisi olup olmadığı kanıtlanmamıştır.(59) Aynı zamanda benzer haftalarda gestasyonel diyabeti ortaya çıkan benzer yaşlardaki annelerde plasental maturasyondaki değişiklikler birbirinden farklı düzeyde ve farklı şekilde olabilmektedir, bu da plasentanın sadece maternal hiperglisemiden değil, birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir.(60)

Plasentanın maternal hormonal mekanizmalar yanında bağımsız hormonal mekanizmalarının var olması her annede farklı plasenta yapısı izlenmesini açıklayabilir.(61) GDM süresince oluşan hiperglisemi epizodlarının başta glukoz transferi olmak üzere plasental fonksiyonlarda bazı değişikliklere yol açtığı

çalışmalarla gösterilmiştir.(62)

Gestasyonel diyabet gestasyonel dönemde ne kadar erken ortaya çıkarsa plasentadaki histopatolojik değişikliklerin oranı da o kadar yüksek olmaktadır.(62) Bu bulgularla çelişir şekilde bazı çalışmalarda da, gestasyonel diyabeti kontrol altında olan hastalarda dahi maternal glisemik kontrolden bağımsız olarak plasental değişikliklerin sebat ettiği bildirilmiştir.(63)

2.3.2. FETAL VE NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

2.3.2.1. ABORTUS VE ÖLÜ DOĞUM

Intrauterin bebek ölümü (IUMF) tüm dünyada gebeliklerin yaklaşık %2'sinde görülmekte, tüm abortus ve ölü doğumlarla birlikte bu oran yaklaşık %5'lere yükselmektedir.(64) Abortus ve ölü doğum için birçok risk faktörü bulunmakla birlikte, gestasyonel ve pregestasyonel diyabet, HT ve metabolik sendrom varlığı asıl faktörler olarak dikkat çekmektedir.(64) İyi bir glisemik kontrol sağlanamayan gebelerde konjenital malformasyonlar daha sık görülmekte, bu malformasyonların da hatırı sayılır bir kısmı abortusa sebebiyet verebilmektedir.(64)

Abortus fetüsün hayati fonksiyonlarını tam olarak kazanmasından önce herhangi bir yolla gebeliğin sonlanması durumuna verilen addır. ABD'de ise bu tanım, son menstrual siklusun ilk günü baz alınarak 20'inci gestasyon haftasından önce gebeliğin bir sebepten sonlanması olarak tanımlanmıştır. Sık kullanılan bir diğer tanım ise tahmini fetus ağırlığı 500 gr'dan az olan fetus için gebeliğin sonlanmasıdır.(65)

Kan şekeri regülasyonu yeterli düzeyde sağlanamayan diyabetik gebelerde spontan abortus oranlarının daha yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Prekonsepsiyonel dönemde sağlam bir glisemik kontrol sağlanması ile spontan abortus oranları sağlıklı popülasyondaki abort oranları seviyesine yakın düzeylere çekilebilmiştir. Prekonsepsiyonel dönemde hastaların HbA1c değeri rutin olarak kontrol edilmeli ve HbA1c düzeyleri yüksek seyreden gebeler daha sıkı bir şekilde takip edilmelidir.(66)

HbA1c değerinin %7'den yüksek olan, kötü glisemik kontrollü gebeliklerde spontan abortus oranlarında 3 katlık bir artış saptanmıştır.(67)

2.3.2.2. PERİNATAL MORTALİTE

GDM başta olmak üzere gebede hiperglisemiye yol açan durumların hepsi, uygun neonatal bakım verilmesine rağmen perinatal morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır.(68) Kardiyak ve konjenital anomaliler, respiratuar distress sendromu, yenidoğan yoğun bakım yatış oranlarında artış bu morbiditenin direkt göstergeleridir.(69) Her ne kadar neonatal bakımda günümüzdeki medikal ve teknolojik ilerlemeler sayesinde morbidite oranları düşürülmüş olsa da, perinatal asfiksi ve neonatal mortalite riski halen ciddiyetini korumaktadır.(38,64)

2.3.2.3. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNE (TTN)

Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) term ve terme yakın yenidoğanlarda postnatal dönemde ilk 6-12 saatte başlayan takipne (>60/dakika), inleme ve retraksiyon görülmesi durumudur ve oksijen gereksiniminin fazla olmaması, sepsis bulgularının olmaması gibi klinik bulgularla tanı koydurur.(70) TTN, travayı gerçekleştirilmeden yapılan elektif sezaryenle doğumu gerçekleştirilen term bebeklerde daha sık görülür.(70) Diyabetik anne bebeklerinde normal popülasyona göre 2-3 kat daha sık rastlanır. Diyabetik fetal akciğerdeki sıvının atılımının azalmış olması ve artmış sezaryen doğum oranı bu durumun nedeni olarak öne sürülen mekanizmalardandır.(70)

2.3.2.4. PERİNATAL ASFİKSİ

Perinatal asfiksi, plasentadaki gaz değişiminin yetersiz olması ve bazı postnatal sebeplerin de eklenmesi sebebiyle fetal-neonatal düzeyde pulmoner ventilasyonun bozulması durumudur.(71) Buna sekonder olarak yenidoğanda yetersiz oksijenizasyondan başta kardiyopulmoner aks olmak üzere tüm sistemler etkilenebilmektedir.(71) Diyabetik anne bebeklerinin ise perinatal asfiksiye maruz kalma ihtimali sağlıklı popülasyona göre yüksek saptanmıştır.(72) Bu durum sadece maternal hiperglisemiye maruziyeti olan fetustan değil, aynı zamanda plasentada GDM'ye sekonder oluşan değişikliklerden de kaynaklanmaktadır.(73)

2.3.2.5. RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU (RDS)

RDS pregestasyonel diyabetli ve GDM'li anne bebeklerinde görece sık izlenen bir komplikasyondur.(74) Fakat günümüzde annelerin glisemik kontrollerinin önceye göre çok daha iyi yapılabilmesine, fetal akciğer matürasyonunun seviyesini tespit etmek için uygulanan testlerinin gelişmesine ve prematür doğum oranlarının azalmasına bağlı olarak insidansı azalma eğilimindedir. Eskiden yaklaşık %31 oranında görülmekte iken insidans günümüzde %5'lere inmiştir.(75) Tüm gelişmelere rağmen GDM'li anne bebeklerinde RDS'ye hala 5-6 kat daha sık rastlanılmaktadır.(76)

Nondiyabetik gebelerin %99'unda yaklaşık 34. gestasyonel hafta civarında fetal akciğer maturasyonu tamamlanmış olur. Diyabetik gebelerde 38. Haftadan önce ise akciğer gelişiminin tamamlandığı kesin değildir.(77) Akciğer matürasyonunun diyabetik gebelerde hiperglisemi ile hiperinsülinemiye sekonder olarak geç geliştiği tahmin edilmektedir.

İnsülin glukokortikoid reseptörleri üzerinde blokaj yaparak veya fosfolipid sentez mekanizmasında görev alan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını bozmaktadır. GDM'li gebelerde fetal akciğer matürasyonu tayini için rutinde kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranına bakılmasından ziyade amniyon mayisinden fosfatidilgliserol seviyelerinin değerlendirilmesi daha uygun ve güvenlidir.(77)

2.3.2.6. MAKROZOMİ-LGA

Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 90'ıncı persantil üzerinde olması large for gestational age; gebelik yaşına göre büyük (LGA) fetüs olarak tanımlanmıştır.(78) Gebelik haftasından bağımsız olarak 4000 gr (veya 4500 gr) üzerindeki fetüsler ise makrozomi olarak sınıflandırılır.(29) Fetüsün makrozomik olma sebebi ise fetal organların gerek hiperplaziden, gerekse hiperpalziye sekonder hipertrofiden kaynaklanmaktadır.(79)

Makrozomi multifaktöryel bir süreç olarak gelişir. Jovanovic-Pederson teorisi makrozomi gelişimde yaygın kabul gören bir teoridir. Bu teoride maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği düşünülmektedir.(80) Maternal glukoz seviyelerinin yaklaşık %80'i fetusta da izlenmektedir. Fetal hiperglisemi ise fetal hiperinsülinizmi tetiklemekte dolayısıyla büyümeyi ve yağ dokusundaki artışı tetiklemektedir. Makrozomi patogenezinde öne sürülen başka bir teori de diğer substrat artışlarını sebep gösteren freinkel teorisidir.(81)

Fetal gelişim sürecinde hormon bağımlı ve hormon bağımsız olarak iki mekanizma mevcuttur. İnsülin hormon bağımlı gelişimde en önemli rol oynayan hormondur. Büyüme hormonu ile tiroksinin fetal ağırlık artışı üzerine intrauterin dönemde etkisi insülin kadar kuvvetli değildir. Hormon bağımsız mekanizmada ise multifaktöryel bir durum mevcuttur. Bu faktörler ise plasental membranların yüzey alanının yeterliliği, yeterli plasental ağırlık, yeterli uterin ve umbilikal arter kan akışı, ayrıca O₂, glukoz düzeyi ve aminoasitler gibi moleküller sayılabilir.(82)

İnsüline duyarlı fetal doku ve organlar olan karaciğer, adipöz doku, kas dokusu, sürrenal bezler, pankreas, kalp, dalak ve timus gibi organ ve dokular insüline bağlı olarak hipertrofi ve hiperplaziye giderler. İnsüline diğer dokular kadar duyarlılık göstermeyen beyin, böbrek gibi organlarda ise major bir değişim görülmez.(83)

Hücrelerdeki insülin reseptör sayısının diyabetik anne bebeklerinde arttığı gösterilmiştir. Hiperinsülinemi makrozominin tek sebebi olarak görülmemektedir. Nitekim maternal diyabetin oldukça iyi kontrolünün sağlanmasına karşın diyabetik anne bebeklerinin görece yüksek oranda (%30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın komplike metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucunda geliştiğini düşündürmektedir.(84)

Fetal karın çevresi diyabetik gebelerde LGA ve makrozomi taraması açısından USG takiplerinde en çok kontrol edilen parametredir. 30 ila 33'üncü gebelik haftaları arasında bakılan fetal karın çevresinin 90'ıncı persantilin üstünde olması kuvvetle muhtemel bir makrozomiyi işaret etmektedir. Yine yapılan bir çalışmada fetal karın çevresinde haftada 1.2 cm'in üzerinde bir büyüme olması durumunda %84 sensitivite ve %85 spesifite ile oluşacak bir makrozomiyi predikte etmiştir.(85)

Sağlıklı populasyon ile kıyaslandığında makrozomi insidansı DM'li gebelerde üç kat daha yüksektir. Bu durum DM'li annelerin bebeklerinde makrozomiye sekonder birçok morbidite gelişimi ile ilişkilidir.(86) DM'li anne bebeklerinde non diyabetik annelerin makrozomik bebeklerine kıyaslandığında baş-omuz oranı azalmıştır. Ayrıca bu fetuslerde omuz genişliği ve üst ekstremitedeki cilt altı yağ ve bağ dokusu kalınlığı da artmıştır.(87) DM'li anne bebeklerinde bu anormal antropometriye sekonder olarak benzer kilodaki diğer normoglisemik anne bebeklerine oranla omuz distosisi riski de önemli ölçüde artmıştır.(88)

Tahmini fetal ağırlık 4500 gr'ın üzerinde ise birçok klinisyen gebeliğin sezaryen ile sonlandırılmasını önermektedir, ACOG önerisi de bu yöndedir.(89)

Langer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 74.390 non-diyabetik gebe ile 1589 GDM'li gebenin bulgularını incelemişlerdir. Hastaları doğum kilolarına göre 250 gr'lık gruplara ayırmışlardır. 4250 gr değeri sezaryen ile doğum için eşik değer olarak alınırsa omuz distosisinde %80 bir azalma olacağını öngörmüşlerdir.(90)

Fetüsün artan oksijen ihtiyacının yeterli olarak karşılanamamasına bağlı olarak gelişen hipoksi nedeniyle makrozomik fetüslerde intrauterin fetal ölüm riski artmıştır.(74)

Makrozomi gelişme insidansının iyi glisemik kontrol sağlanabildiği durumlarda %24 gibi bir değerden %9'lara düşürülebileceği gösterilmiştir.(91)

Makrozomik bebekler perinatal morbidite-mortalite ve uzun dönem metabolik komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır.(92) Makrozomiye bağlı oluşabilecek komplikasyonların bazıları ise doğum travması, respiratuar distress sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi, hipoglisemi ve polisitemi olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca diyabetik anne bebeklerinde daha fazla olmakla birlikte tüm makrozomik bebekler obezite ve insülin direnci gibi uzun dönem metabolik komplikasyonlar açısından artmış riskli gruptadır.(93)

2.3.2.7. KONJENİTAL ANOMALİLER

Sağlıklı popülasyonda %1-2 oranında izlenen konjenital malformasyon oranı pregestasyonel veya gestasyonel DM tanılı gebelerde 4-8 kat artmıştır ve diyabetik gebeliklerdeki perinatal ölümlerin en yaygın nedenidir.(74,94,95)

3 ila 6. gestasyonel haftalar embriyonun teratojenlere en sensitif olduğu haftalardır. 3-6'ncı gebelik haftaları arasında iyi bir glisemik kontrol sağlanırsa fetal malformasyon oranlarında düşüş olmakta ve genel popülasyondaki seviyelerine düşürülebilmektedir. Gebelik planlayan kadınlar bu konular hakkında detaylıca bilgilendirilmeli ve mümkün olan en ideal şartlarda gebelik planlanmalıdır.(96)

Kaudal regresyon sendromu ve situs inversus totalis diyabetik gebelerin bebeklerinde non diyabetik popülasyona kıyasla daha fazla görülmektedir. Diyabetik gebelerde en sık görülen anomalilere bakıldığında ise %38 oranında kardiyak anomaliler, %15 oranında kas-iskelet sistemi anomalileri, %10 oranında merkezi sinir sistemi anomalileri yer almaktadır.(97)(98)

Prekonsepsiyonel dönemde yeterli bir glisemik kontrol sağlanabilen gebelerde major anomali oranı %1.2 olarak izlenmiştir. Fakat bu oran glisemik kontrol sağlanamayan gebelerde %11'lere kadar çıkmaktadır. Pregestasyonel veya gestasyonel diyabet kromozomal anomali oranında artışa yol açmamaktadır.(99)

Embriyogenez dönemindeki glisemik kontrol düzeyinin konjenital anomali gelişiminin patogenezinde en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir. Perikonsepsiyonel dönemde ve ilk trimesterde kan şekeri düzeyleri regüle olan pregestasyonel DM'li gebeler ve ikinci ve üçüncü trimesterde tanı alan GDM'li gebelerde konjenital malformasyon oranlarında artış görülmemesi mevcut teoriyi destekler niteliktedir. İlk trimesterde yüksek HbA1c seviyeleri ile artmış konjenital malformasyon insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. HbA1c seviyeleri yükseldikçe konjenital malformasyon oranlarında da artış görülmektedir. Tablo III'te HbA1c seviyeleri ile konjenital malformasyonlar arasındaki korelasyon gösterilmektedir.(7,100)

Tablo 2. İlk trimester HbA1c Değerleri ve Konjenital Anomali İlişkisi
(7,100)

Maternal HbA1c	Major Konjenital Anomali Oranı
≤ % 7.9	% 3.2
% 8.9-9.9	% 8.1
> % 10	% 23.5

2.3.2.8. HİPOGLİSEMİ-HİPERGLİSEMİ

Diyabetik anne bebeklerinde, fetal hayatta hiperglisemiye maruziyet sonrası fetal pankreasın yeterince gelişmemesi ve insülin salınımının normalden fazla olması sebebiyle izlenen hiperinsülinemi, postnatal dönemde hipoglisemiye sebep olur.(101) Maternal hiperglisemi öyküsü olan bebekler bu sebeple postnatal dönemde ilk 24-48 saatte hipoglisemi riski açısından yakın takip edilmelidir.(102) Yenidoğan döneminde; güvenli plazma glukoz konsantrasyonu ile ilgili konsensus olmamakla birlikte plazma glukoz düzeylerinin 70-150 mg/dL arasında olması hedeflenmektedir.(103) Neonatal hipoglisemi, literatürde genel uzlaşma olmayan temel konulardan biridir. Özellikle yapılan son prospektif çalışmaların da sonuçları ile genel olarak eşik değer 45-47 mg/dL olarak kabul edilmektedir.(104)

2.3.2.9. HİPERBİLİRUBİNEMİ

GDM'li annelerde sık izlenen prematürite ve polisitemi hiperbilirubinemiye sebep olabilmektedir. Maternal hiperglisemiye maruz kalmış bebeklerde fototerapi ihtiyacının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(105)

2.3.2.10. HEMATOLOJİK SORUNLAR

Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi kronik hipoksiye neden olarak eritropoetin üretimini artırır ve sekonder polisitemi oluşur.(106,107) Polisitemi venöz hematokritin %65 üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik anne bebeklerinde ve maternal hiperglisemisi olan yenidoğanlarda normal popülasyona göre sık görülür.(107,108)

Neonatal polisitemi hiperviskoziteye sebep olur ve vital organlarda iskemi ve enfarkta yol açabilir. Eritropoez artışı yenidoğanda demir depolarının boşalmasına neden olmakta, ferritin düzeylerini düşürmekte, kemik iliğinde eritrosit prekürsör hakimiyetine sekonder olarak trombopoetik prekürsörler azalmakta ve buna bağlı olarak sekonder trombositopeniye yol açabilmektedir.(106)

2.3.2.11. DOĞUM TRAVMASI

Doğuma bağlı travmalar diyabetik gebelerde gayet sık gözlenen komplikasyonlardandır. Non-diyabetik gebe kadınlarda bile, maternal glukoz seviyelerinin artmış doğum ağırlığı ve diğer perinatal komplikasyonlar ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.(92) Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum travmaları diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde 17 kata kadar daha sık gözlenmektedir. (86,109)

2.3.3. GESTASYONEL (MATERNAL) KOMPLİKASYONLAR

2.3.3.1. PREEKLAMPSİ

Preeklampsi multisistemik, yalnızca gebelikte görülen ve hem maternal hem de fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerindedir.(110) Literatürde, preeklampsinin maternal mortalitenin yaklaşık %15'inden sorumlu olduğu ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir.(110) Proteinüri, nefropati ve retinopati gibi vasküler komplikasyonlardan etkilenmiş diyabetik gebelerde daha sık izlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(111) Preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalite kompleks ve multifaktöryel sebeplere bağlı olarak gelişse de asıl olarak uteroplental yetmezlik ve buna bağlı fetal kan akımının bozulmasına bağlıdır.(110)

2.3.3.2. PRETERM DOĞUM

Pregestasyonel ve gestasyonel diyabet özellikle LGA ve makrozomik bebek oranlarını arttırarak preterm eylem riskini arttırmaktadır.(105) Tokoliz yapılırken betamimetik ajanların hiperglisemi yan etkisinden kaçınmak amacıyla magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmektedir.(112) Akciğer maturasyonu için steroid uygulanması durumunda maternal glisemik kontrolün ve tansiyon takibinin sıkı yapılması önerilmektedir.(113)

2.3.3.3. OLİGOHİDRAMNİYOS

Oligohidramniyos, komplike bir gebelikte (hipertansif bozukluklar, fetal hareket azalması) ek bir bulgu olarak izlenebildiği gibi komplike olmayan bir gebelikte izole olarak da görülebilmektedir. Yapılan birçok çalışma, komplike gebeliklerde izlenen oligohidramniozun yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskini, mekonyum aspirasyon sendromu prevalansını (MAS), SGA bebek ihtimalini arttırdığını, APGAR skorunun <7 olması ve umbilikal kord kanı pH<7.1 izlenme sıklığının normal gebeliklere göre fazla olduğunu bildirmektedir.(114)(115)

Oligohidramnioz tanısı gebelik yönetimini değiştirmekte ve acil doğum ihtiyacı için bir gösterge olarak kabul edilebilmektedir.(116) Gebelik haftasına bağlı olarak doğum indüksiyonu denemesi sezaryen doğum riskini ve bebek prematür ise preterm doğumla ilişkili riskleri artırabilir.(116) Bu nedenle, oligohidramniyoslu gebelerde acil doğumu kararının artılarını ve eksilerini dikkatlice değerlendirmek elzemdir. Oligohidramnioz ile ilişkili olası komplikasyonlar nedeniyle çoğu klinik, komplike olmayan gebelerde normal süreci takip ederek 39 haftaya kadar doğumun bekletilebileceği, komplike gebeliklerde ise ölü doğum riskini minimize etmek için 36 ila 37 + 6 haftaya kadar beklenerek bu haftalara ulaşıldıktan sonra doğumu önermektedir.(114,116)

2.3.3.4. POLİHİDRAMNİYOS

Polihidramnion, dört kadranda amniotik sıvı indeksi (AFI) 24 cm'den fazla veya tek bir dikey cepte 8 cm'den fazla ölçülmesi olarak tanımlanmıştır.(117) Tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sinde polihidramnion görüldüğü tahmin edilmektedir.(117) Literatürde polihidramnionun yaklaşık %60'ının idiyopatik olduğu öngörülmektedir. Yaklaşık %20'sinin kötü kontrol edilen veya tanı konmamış diyabete bağlı olarak oluştuğu ve vakaların geri kalanının fetal anomalilerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.(117,118)

Preterm eylem ve erken membran rüptürü başta olmak üzere bazı komplikasyonlar polihidramnion ile ilişkilendirilmiştir.(117) Yapılan bir çalışmada diyabetik annelerde polihidramnion insidansı %8,5 olarak görülmüştür.(119) Genelde diyabetik annelerde görülen polihidramnion ölçümlerinde saptanan AFI 26-35,9 cm arası olarak belirtilmiştir.(119) Bu ölçümlerin dışında saptanan hastalarda polihidramnion diyabet dışı sebeplerle ilişkili olarak bulunmuştur.(119)

3.MATERYAL VE METOD

01/01/2017 -01/06/2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gebelikte şeker yükleme testi (OGTT: oral glukoz tolerans testi) yapılması amacıyla başvuran 24 -28'inci gestasyonel haftalarda olan kadınlardan tanı konmuş diyabet hastalığı olmayan ve ilk defa başvuru anında diyabet tanısı almış olan gebeler retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve arşiv kayıtlarından taranarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastane elektronik hasta kayıt sisteminden gebelik ICD tanıları ile 901520 SUT kodlu ve 901450 SUT kodlu işlemler çaprazlama olarak taranıp ve şifreli harici bir bellekte hasta gizliği sağlanarak tek kopya halinde uygun istatistiksel çalışma programlarına kayıt edilmiştir.

18 -40 yaş arası kadınlar bu çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Bu bağlamda gebelik süreci herhangi bir şekilde komplike olmuş preeklampsi – hipo /hipertiroidi – kolestaz vb durumlar gelişmiş kadınlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Örnekleme oluşturan grupta ölçülen HbA1c düzeylerinin 24 -28'inci hafta 75gr OGTT sonuçları ile korelasyonuna bakılmış ve yine HbA1C test aralığının gestasyonel olumsuz sonuçlar ile ilişkisi (intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, makrozomi, polihidroamnios, yenidoğan sepsisi ve benzeri nedenler ile yoğun bakımda hospitalizasyonu gibi durumlar) araştırılmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip özelliklerin hasta ve sağlıklı gruplarında karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin hasta ve sağlıklı gruplarında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta ve sağlıklı gruplarında gözlenen kategorik değişkenlerin ilişki analizleri Pearson veya Kesin Ki kare testi ile analiz edilmiştir. Çalışmada Hba1c (%) parametresinin hastalığa dair kesim noktasını belirlemek için ROC (receiver operating characteristic) analizi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

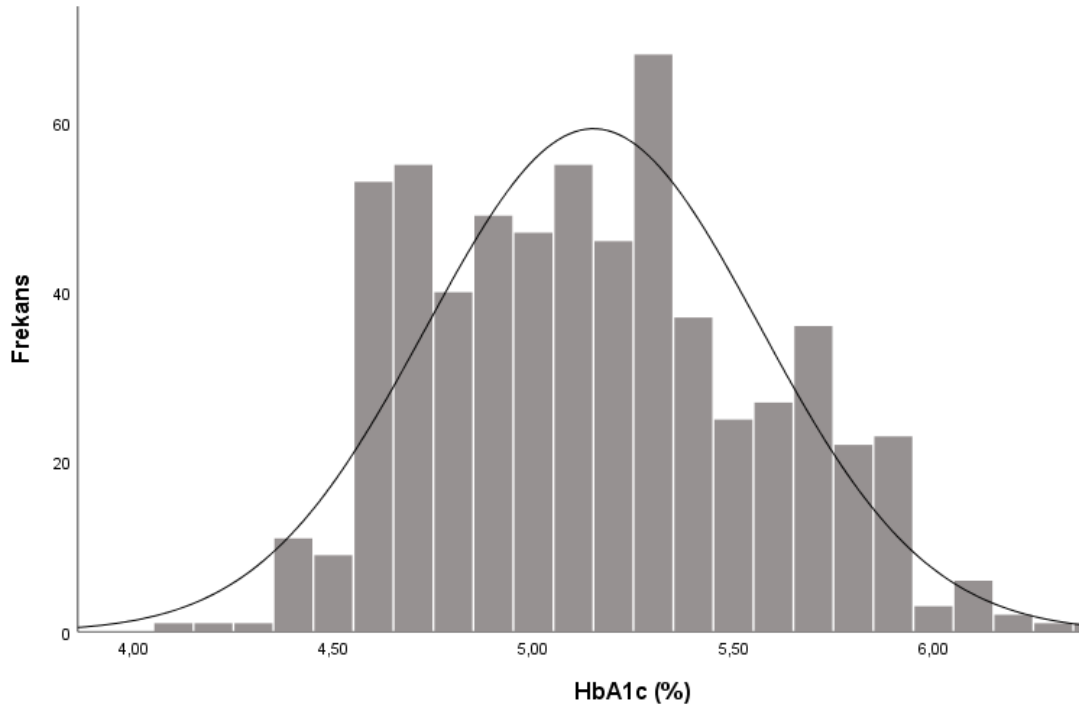
4. BULGULAR

Tablo 3. Tüm olguların demografik ve karakteristik özellikleri

Özellikler	n	%
Sağlıklı	412	66,6
Hasta	207	33,4
Hasta Yaşı ort±SS (min-max)	29,94±4,89 (19-40)	
Kan Alımında Gestasyonel Yaş ort±SS (min-max)	25,6±0,96 (24-28)	
75 gr OGTT APG ort±SS (min-max)	84,43±9,49 (58-124)	
75 gr OGTT 1, saat PG ort±SS (min-max)	141,55±36,53 (46-125)	
75 gr OGTT 2, saat PG ort±SS (min-max)	116,86±30,14 (45-231)	
HbA1c (%) ort±SS (min-max)	5,15±0,42 (4,1-6,4)	
Hct (%) ort±SS (min-max)	34,81±3,48 (24-44,8)	
Doğumda gestasyon haftası ort±SS (min-max)	38,46±1,69 (26,3-41,5)	
Doğum Ağırlığı (gr) ort±SS (min-max)	3216,4±532,4 (700-4500)	
1. dk APGAR ort±SS (min-max)	8,52±1,01 (0-10)	
5. dk APGAR ort±SS (min-max)	9,69±0,72 (3-10)	
Kord Kan Gazı pH ort±SS (min-max)	8,52±29,17 (7,1-733)	
Nulliparite var	267	43,1
Nulliparite Yok	352	56,9
GDM Öyküsü	38	6,1
GDM Öyküsü Yok	581	93,9
NSD doğum	205	33,1
C/S Doğum	414	66,9
Makrozomi	47	7,6
Makrozomi Yok	572	92,4
IUGR var	62	10
IUGR Yok	557	90
Preeklampsi var	23	3,7
Preeklampsi Yok	596	96,3
Preterm Eylem var	57	9,2

Preterm Eylem Yok	562	90,8
Polihidroamnios var	44	7,1
Polihidroamnios Yok	575	92,9
Oligohidroamnios var	42	6,8
Oligohidroamnios Yok	577	93,2
EMR var	113	18,3
EMR Yok	506	81,7
YDYBÜ yatışı var	80	12,9
YDYBÜ yatışı Yok	539	87,1

Tüm bireylerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu çalışmaya 207 hasta (%33,4), 412 sağlıklı birey olarak toplam 619 kadın katılmıştır. Bu çalışmada yer alan kadınların yaş ortalaması $29,94 \pm 4,89$ (19-40) yıl olarak bulundu. Kadınların HbA1c düzeyleri ortalamasının $5,15 \pm 0,42$ (4,1-6,4) olduğu gözlemlendi. HbA1c düzeyleri dağılımı Şekil 1'de yer almaktadır. Tüm kadınlarda Nulliparite gözlenme oranı %43,1, NSD doğum %33,1, Makrozomi %7,6 şeklinde gözlenmiştir.



Şekil 1. Hba1c değerlerinin histogram grafiği

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması

		Sağlıklı		Hasta		χ^2	p
		n	%	n	%		
Nulliparite	Var	173	42,0	94	45,4	0,657	0,418
	Yok	239	58,0	113	54,6		
Önceki gebeliklerde GDM	Var	9	2,2	29	14,0	33,44	0,001
	Yok	403	97,8	178	86,0		
Doğum Şekli (NSD/C/S)	NSD	155	37,6	50	24,2	11,28	0,001
	C/S	257	62,4	157	75,8		
Makrozomi	Var	23	5,6	24	11,6	7,10	0,008
	Yok	389	94,4	183	88,4		
IUGR	Var	36	8,7	26	7,6	2,23	0,435
	Yok	376	91,3	181	87,4		
Preeklampsi	Var	14	3,4	9	4,3	0,35	0,556
	Yok	398	96,6	198	95,7		
Preterm Eylem	Var	29	7,0	28	13,5	6,94	0,008
	Yok	383	93,0	179	86,5		
Polihidroamnios	Var	9	2,2	35	16,9	45,24	<0,001
	Yok	403	97,8	172	83,1		
Oligohidroamnios	Var	22	5,3	20	9,7	4,07	0,044
	Yok	390	94,7	187	90,3		
EMR	Var	73	17,7	40	19,3	0,24	0,626
	Yok	339	82,3	167	80,7		
YDYBÜ yatışı	Var	45	10,9	35	16,9	4,39	0,036
	Yok	367	89,1	172	83,1		

P değeri Pearson ya da Kesin Ki kare testinden elde edildi

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 2). GDM'li gruptaki kadınların önceki gebeliklerinde GDM gözlenme sıklıkları (%14), sağlıklı gruptaki kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ($p=0,001$). GDM'li gruptaki kadınların C/S gözlenme sıklıkları (%75,8), sağlıklı gruptaki kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ($p=0,001$). Bu bulgulara ek olarak GDM'li kadınlarda, Makrozomi ve Polihidroamnios gözlenme sıklıkları anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p<0,05$). Aynı zamanda GDM'li kadınlarda YDYBÜ yatışı gözlenme sıklığı anlamlı düzeyde yüksek görüldü ($p<0,05$). Diğer klinik özelliklerin hasta ve kontrol gruplarında benzer sıklıklarda gözlendi ($p>0,05$)



Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda yaş, biyokimyasal parametreler ve apgar skorlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı (n=412) Ort±SS	Hasta (n=207) Ort±SS	t/z	P
Hasta Yaşı	29,26 ± 4,86	31,3 ±4,66	-5,00	0,001
Kan Alımında Gestasyonel Yaş	25,57 ± 0,97	25,65 ±0,95	-1,01	0,315
75 gr OGTT APG	80,45 ± 6,49	92,36 ±9,57	-18,26	0,001
75 gr OGTT 1, saat PG	126,83 ± 27,26	170,83±35,02	-17,17	0,001

75 gr OGTT 2, saat PG	105,55 ± 20,44	139,36±33,57	-15,51	0,001
HbA1c (%)	4,93 ± 0,28	5,58±0,29	-26,81	0,001
Hct (%)	34,64 ± 3,5	35,15±3,43	-1,74	0,082
Doğumda gestasyon haftası	38,54 ± 1,66	38,29±1,72	1,77	0,077
Doğum Ağırlığı (gr)	3214,56 ± 522,13	3220,07±553,58	-0,121	0,903
1. dk APGAR	8,57 ± 0,84	8,43±1,28	-0,72	0,471
5. dk APGAR	9,74 ± 0,62	9,61±0,88	-1,59	0,112
Kord Kan Gazı pH	9,11 ± 35,75	7,35±0,05	0,711	0,477

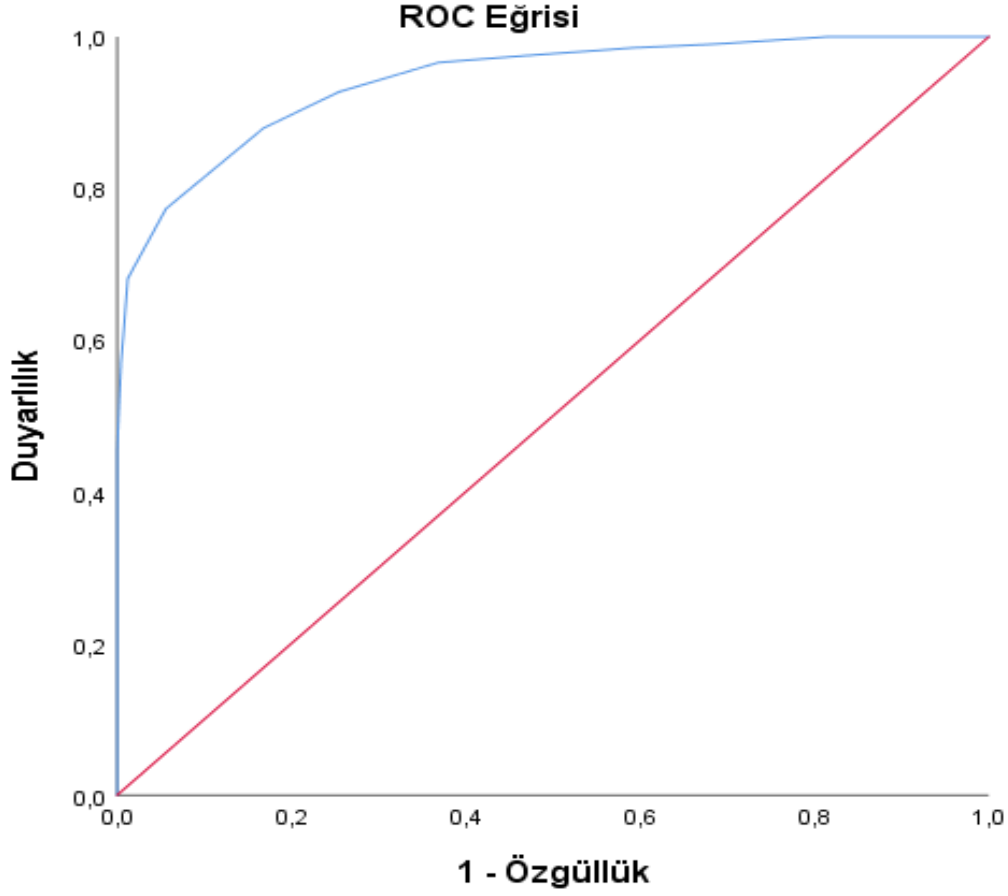
z değeri Mann Whitney U, t student t testinden elde edildi, SS:standart sapma

Çalışmanın primer amacına uygun olarak plazma HbA1c düzeylerinde bir kesme değeri bulmadan önce, biyokimyasal parametre düzeylerinin sağlıklı ve hasta gruplar arasında anlamlı farkları olup olmadığına bakılmıştır (Tablo 3).GDM'li gebelerin yaş ortalama değerinin sağlıklı grup yaş ortalama değerleri kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,001). Bunun yanı sıra Hastaların 75 gr OGTT APG, 75 gr OGTT 1.PG, 75 gr OGTT 2.PG ve HbA1c ortalama değerinin sağlıklı grup yaş ortalama değerleri kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,001).

Tablo 6. Hba1c için kesim noktasının belirlenmesi (ROC analizi)

	Cut-off	EAA (%95 GA)	Std Hata	Duyarlılık	Özgüllük	p
Hba1c	5,35	0,942 (0,923-0,961)	0,010	0,773	0,944	0,001

EAA:Eğri altında kalan alan, GA:Güven aralığı



Şekil 2. Hba1c değeri için çizilen ROC eğrisi

Hba1c parametreleri ROC (Receiver operating characteristic) analizi ile incelenmiştir. Hastalık için Hba1c parametresi üzerinden hesaplanan ROC Eğri (Şekil 2) Altında Kalan (Area Under of the Curve) değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde olmadığı gözlenmiştir (EAA (%95 GA) 0,942 (0,923-0,961); $p=0,001$). Elde edilen 5,35 kesim noktasının hastalık tespitinde duyarlılık oranının 0,773, özgüllük oranının ise 0,944 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7. HbA1c (%) kesim noktasına (5,35) değerine göre demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması

		HbA1c(<5,35		HbA1c(≥5,35		χ^2	p
		n	%	n	%		
Nulliparite	Var	188	43,1	79	43,2	0,001	0,991
	Yok	248	56,9	104	56,8		
Önceki gebeliklerde GDM Öyküsü	Var	15	3,4	23	12,6	18,64	0,001
	Yok	421	96,6	160	87,4		
Doğum Şekli (NSD/C/S)	NSD	164	37,6	41	22,4	13,46	0,001
	C/S	272	62,4	142	77,6		
Makrozomi	Var	29	6,7	18	9,8	1,86	0,172
	Yok	407	93,3	165	90,2		
IUGR	Var	40	9,2	22	12,0	1,16	0,282
	Yok	396	90,8	161	88,0		
Preeklampsi	Var	13	3,0	10	5,5	2,22	0,136
	Yok	423	97,0	173	94,5		
Preterm Eylem	Var	29	6,7	28	15,3	11,534	0,001
	Yok	407	93,3	155	84,7		
Polihidroamnios	Var	14	3,2	30	16,4	33,92	0,001
	Yok	422	96,8	153	83,6		
Oligohidroamnios	Var	24	5,5	18	9,8	3,82	0,051
	Yok	412	94,5	165	90,2		
EMR	Var	77	17,7	36	19,7	0,350	0,554
	Yok	359	82,3	147	80,3		
YDYBÜ yatışı	Var	48	11,0	32	17,5	4,81	0,028
	Yok	388	89,0	151	82,5		

P değeri Pearson ya da Kesin Ki kare testinden elde edildi

HbA1c düzeylerinde bir kesme değeri hesaplanmasını takiben (5,35) biyokimyasal parametre düzeylerinin kesim noktası üstü ve altı gruplar arasında anlamlı farkları olup olmadığına bakılmıştır (Tablo 5). HbA1c değeri 5,36 ve üstü gruptaki kadınların önceki gebeliklerinde GDM gözlenme sıklıkları (%12,6), HbA1c değeri 5,36 altı gruptaki kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek gözlendi (p=0,001). HbA1c değeri 5,36 üstü grubunki kadınların C/S ile doğum yapma sıklığı (%77,6), Hba1c değeri 5,36 altı kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek gözlendi (p=0,001). Bu bulgulara ek olarak Hba1c değeri 5,36 üstü kadınlarda Preterm Eylem, Polihidroamnios ve YDYBÜ yatışı gözlenme sıklıkları anlamlı düzeyde yüksek görüldü (p<0,05).

Tablo 8. HbA1c kesim noktasına (5,35) değerine göre demografik ve karakteristik özelliklerin kıyaslanması

Değişkenler	HbA1c($\%$<math>< 5,35</math>	HbA1c($\%$$\geq 5,35$	t/z
	(n=436)	(n=183)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Hasta Yaşı	29,5 ± 4,93	30,99 ± 4,62	-3,49
Kan Alımında Gestasyonel Yaş	25,58 ± 0,95	25,64 ± 0,98	-0,68
75 gr OGTT APG	81,33 ± 7,29	91,83 ± 10,04	- 14,55
75 gr OGTT 1, saat PG	131,26 ± 30,92	166,04 ± 37,28	11,99
75 gr OGTT 2, saat PG	108,18 ± 23,03	137,53 ± 34,73	- 12,33
Hct (%)	34,67 ± 3,45	35,13 ± 3,53	-1,50

Doğumda gestasyon haftası	38,58 ± 1,59	38,17 ± 1,87	2,76	0 6
Doğum Ağırlığı (gr)	3225,36 ± 514,62	3195,05 ± 573,49	0,64	0 8
1. dk APGAR	8,57 ± 0,84	8,41 ± 1,33	-0,81	0 6
5. dk APGAR	9,73 ± 0,61	9,61 ± 0,93	-1,06	0 0
Kord Kan Gazı pH	7,34± 9,01	7,35 ± 0,06	0,65	0 7

z değeri Mann Whitney U, t student t testinden elde edildi, SS:standart sapma

HbA1c(%)≥5,35 olan kadınların yaş ortalama değerinin HbA1c(<5,35 grup yaş ortalama değerleri kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,001). Bunun yanı sıra HbA1c(%)≥5,35 olan kadınların 75 gr OGTT APG, 75 gr OGTT 1.PG, 75 gr OGTT 2.PG ortalama değerlerinin HbA1c(<5,35 grup yaş ortalama değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü (p=0,001).

5. TARTIŞMA

Bu araştırmamızdaki amacımız, 24-28. gebelik haftaları arasında uygulanan 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasında eş zamanlı ölçtüğümüz HbA1c'nin gestasyonel ve perinatal sonuçları öngörmedeki yerinin değerlendirilmesiydi. Literatür bize HbA1c'nin diyabetin seyrini belirlemede güvenilir bir belirteç olduğunu göstermektedir.(120) Fakat prognostik prediktif bir değeri olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Çalışmamızda komplikasyonları öngörmeye HbA1c'nin rolü için %94.4 özgünlük ve %77.3 duyarlılık ile belirlediğimiz kesme değeri 5.35 olarak ölçülmüştür. Bu kesme skorunda değerlendirdiğimiz ve elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda ayrıntılı olarak tartışmaya açılmıştır. Fakat öncelikle araştırmamızın 207 gestasyonel diyabet tanısı alan kadının verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildiğini yeniden vurgulamak isteriz. Üçüncü basamak bir merkez olmamız nedeniyle takiplerini gerçekleştirdiğimiz gestasyonel diyabetik hastaların genellikle daha yüksek risk grubunda değerlendirilerek kliniğimizde takip ve doğumlarının gerçekleşmesi üzere yönlendirilen hastalardan oluştuğunun bilinmesi de bu aşamada önemlidir.

Preeklampsi, gestasyonel 20. haftada başlayan ve tanı alan, hem anne hemde fetus için mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır.(121) Araştırmamızda gestasyonel diyabet tanısı olan kadınlarda eşlik eden preeklampsi sıklığı %4,3 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürde sunulan toplum prevalansları ile benzer aralıktadır. 1813 gestasyonel diyabetik kadın üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise bu oran %9.6 olarak bildirilmiştir.(122) Neredeyse benzer sayıda olgu ile gerçekleşen bir başka araştırmada ise oran bu sefer %2.2 olarak bildirilmiştir.(123) HAPO çalışmasında ise bu birliktelik sıklığı %4.8 olarak literatüre sunulmuştur.(124)

Oranlar arasında oldukça geniş aralıklarda farklılıklar görülmektedir. Bu durumun muhtemel sebebinin araştırmaların gerçekleştirildiği b6lgelerdeki merkezlerin sağlık kurumu basamak seviyeleri oluşturmaktadır. Belirli b6lgelerde 6üncü basamak merkezler de oran normalden yüksek çıkabilmektedir. K6tu glisemik kontrolünün g6stergesi olan yüksek HbA1c seviyeleri ile preeklampsi arasındaki ilişki de bir başka literatür bilgisidir.(125,126) Holmes ve arkadaşları 749 Tip 1 DM'li gebe üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada hastaların %17'sinde preeklampsi, %11'inde GHT saptamışlardır.

Preeklampsi ve GHT saptanan gebelerin HbA1c değerleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur.(127) Yapılan farklı çalışmalarda ise yüksek HbA1c değerleri olan gebelerde 2-12 kat arası preeklampsi g6rölme oranları saptanmıştır.(128)(129)(130) Lapolla ve ark. 1999-2003 yılları arasında İtalya'da 33 merkezde yaptıkları bir çalışmada HbA1c %8 ve üzeri olan grupta GHT ve preeklampsi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.(131)

İstatistiksel açıdan ise HbA1c'nin preeklampsiyi yordaması ise çalışmamızda anlamlı değildi. Bu açıdan literatür ile farklılıklar içeren sonuçlara ulaştığımız g6rünmektedir. Preeklempsinin 20. gebelik haftasından sonra başlaması ve HbA1c'nin de 120 g6nlük plazma glukoz reg6lasyonunu g6sterdiği d6şün6ld6đünde 24. gebelik haftasında değerlendirilen HbA1c'nin 20. gebelik haftasında semptom g6steren fakat fizyopatolojik s6releri çok daha 6ncesinde tamamlanmış olan preeklampsiyi yordaması muhtemel g6r6nmemektedir.

Gestasyonel diyabetin gebelik s6recini etkilediği bir başka konu da amniyon sıvı miktarıdır. G6ncel bilgimiz diyabetik gebelerde sıklıkla polihidroamniosun g6r6ld6đü, ancak eşlik edebilecek komplikasyonlar nedeniyle oligohidroamniosun da bu s6rete g6zlemlenebileceğidir. Ancak oligohidroamniosun yinede sıklıkla pregestasyonel diyabet tanısı olan gebeliklerde daha sık g6r6ld6đü kabul edilir.(132) alışmamızda gestasyonel diyabet tanısı olan kadınlarda polihidroamnios sıklığı %16,9 olarak bulunmuştur. 6te yandan %9,3 sıklıkta oligohidroamnios tespit ettiğimizin bilinmesini isteriz. Bu sonuçlar bize daha komplikatif gebelerin takiplerinin yapıldığını g6stermesi açısından 6nemlidir ve ulaştığımız sonuçların literatür ile farklılıklarını ortaya koyma sırasında anlamlı olabileceğini d6ř6nmekteyiz.

Gerçekleştirilen bir araştırmada her ne kadar çalışma pregestasyonel diyabetik kadınlarda gerçekleşmiş olsa da polihidroamnios ile HbA1c değerleri arasında bir ilişki olduğu ve yüksek değerlerde amniyon sıvı miktarının daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir. 220 gebe üzerinde gerçekleşen ülkemizden bildirilen bir başka çalışmada ise amniyotik sıvı endeksi ile HbA1c değerleri arasında paralellik olduğu saptanmıştır.(133) Yakın tarihli üçüncü basamak merkezde gerçekleşen başka bir araştırma da ise araştırmacılar, gestasyonel diyabet tanısı olan kadınları HbA1c düzeylerine göre gruplandırılmış ve ölçüm değerinin %6'nın üzerinde bulunduğu grupta polihidromnios sıklığının diğerlerine göre ciddi derece de yüksek olduğunu (%24.4), ve bu sonucun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.(134)

Literatür eşliğinde gerçekleştirdiğimiz değerlendirmelerde HbA1c ile amniyon mayı arasında aditif bir ilişki olduğu ortadadır.(135,136) Bir çalışmada ise plazma glukoz seviyesindeki regülasyonun amniyon sıvı miktarını etkilemediğinden bahsedildiğine rastladık. Ama aynı çalışmada yine diyabetik gebelerin polihidroamnios açısından toplum prevalansına göre daha yüksek risk grubunda olduğu da bildirilmiştir.(137)

Oligohidroamnios açısından ise çalışmamızın sonuçları toplum prevalansı ile gestasyonel diyabetikler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılaşmanın olmadığını göstermektedir. Bu nedenle biz de sınırdan istatistiksel anlamsızlık tespit ettiğimiz bu durumun, saptayamadığımız eşlik eden başka faktörlerden kaynaklanabileceğini (trombofili vb.) düşünmekteyiz. Benzer bir çalışmada ise HbA1c'nin %8'den yüksek olduğu durumlarda oligohidroamnios sıklığının %27.3 olduğundan bahsedilmiştir.(134) Tüm bu veriler işiğinde sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğunu görmekteyiz.

İntrauterin gelişme geriliği ve gestasyonel diyabet arasındaki ilişki de uzunca yıllardır değerlendirilen bir başka durumdur. Roland ve arkadaşları 1999-2004 arasında gerçekleştirdikleri çalışmalarında Tip 1 DM tanılı gebelerde %3.6 oranında, Tip 2 DM tanılı gebelerde %9.6 oranında IUGR saptamışlardır.(138) Pedersen ve arkadaşları ise HbA1c değeri 8.9 ve üzeri olan gebelerin normalden daha küçük yenidoğana sahip olduklarını bildirmişlerdir.(139) Murphy ve arkadaşları da Tip 1 diyabetik gebelerde intrauterine gelişme geriliği oranını %4.9, Tip 2 diyabet tanılı gebelerde ise bu oranı %11.4 olarak hesaplamışlardır.(140) Çalışmamızda ise gestasyonel diyabet ile birliktelik gösterebilen intrauterin gelişme gerilikli yenidoğan oranı %7,6 olarak hesaplanmıştır. Bu ulaştığımız sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan Hba1c için elde ettiğimiz sonuçlar intrauterin gelişme geriliğini yordayıcılığı açısından anlamlı değildi. Oligohidroamnios ile HbA1c arasında tespit ettiğimiz istatistiksel anlamsızlığın burada yeniden vurgulanması gerektiğini, ve hem intrauterin gelişme geriliği hemde oligohidroamnios açısından ulaştığımız bu istatistiksel anlamsızlığın çalışmanın iç tutarlılığının göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Murphy ve arkadaşları bir çalışmalarında Tip 1 diyabetik gebelerde makrozomi sıklığını %52.9, Tip 2 diyabetiklerde ise bu sıklığı %37.6 olarak saptamışlardır.(140) Çalışmamızda biz bu sıklığı %11,6 olarak hesapladık. Taylor ve arkadaşları da 1994-1999 yılları arasında gerçekleştirdikleri çalışmalarında makrozomi ile HbA1c arasında ilişki olmadığını saptamışlardır.(141) Bu durum yine literatürde farklı bir kaç çalışmada da vurgulanmıştır.(142) Ancak başka iki çalışmada ise yüksek HbA1c seviyelerinin makrozomi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.(143,144) Tüm bu değerlendirmeler sonucunda elde ettiğimiz sonuçların makrozomi açısından literature ile uyumlu olduğundan bahsetmek mümkündür.

Sun ve arkadaşları 622 gebe ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında gestasyonel diyabetik gebelerde erken membran rüptürü görülme sıklığını normal popülasyona göre daha yüksek saptamışlardır.(145) Çalışmamızda ise bu sıklığı biz %19,3 olarak belirledik. Öte yandan bu sonuçlar eşliğinde HbA1c ile arasında istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki görülmemekteydi. 2019 yılında Kaplan ve Demircan-Sezer gerçekleştirdikleri çalışmalarında erken membran rüptürü ile gestasyonel diyabet arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir.(134)

Aynı çalışmada yine araştırmacılar preterm doğum sıklığını %24.6 bulduklarını bildirmişlerdir. Diyabetik ve HbA1c düzeyi yüksek olan gebelerde gerçekleştirilen farklı çalışmalarda preterm doğum sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(131,146,147) Fakat başka çalışmalarda ise preterm doğum sıklıkları %14 -%16.6 arasında bulunmuş ve plazma glukoz regülasyonu iyi olan gebelerde preterm doğum riskinin artmadığı belirtilmiştir.(148–150) Ho Yi-Ran ve arkadaşları ise preterm doğum sıklığında artışın ise HbA1c seviyesi 7 ve üzerinde olan gebelerde anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise yüksek HbA1c seviyeleri ile erken doğum riski ilişkilendirilmiş ve bu ilişkinin normal popülasyona kıyasla 4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.(129) Bizim sonuçlarımız da HbA1c ile preterm doğum arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu açıdan literatürün geneli ile uyumlu görünmektedir.

Son olarak HbA1c ile yenidoğan için yoğun bakım ihtiyacı arasında bir ilişki olup olmadığı konusunu tartışmaya açmak istedik. Çalışmamızda kesme değerinin üzerindeki HbA1c seviyelerinde yenidoğan için yoğun bakım ihtiyacı gerekliliği konusunda istatistiksel bir anlam ile pozitif bir korelasyon olduğu görünmektedir. Literatürde pek çok çalışmada diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, respiratuvar distress sendromu, yaş akciğer, polistemi ve benzeri nedenlerle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının normal popülasyona göre daha yüksek sıklıkta olduğu bildirilmektedir.(151–154) Ayrıca HbA1c düzeyinin 7 ve üzerinde olduğu durumlarda artmış yenidoğan yoğun bakım gereksinimini bildiren çalışmalar da mevcuttur.(125,148) Bu veriler ışığında sonuçlarımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

6. SONUÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu ve sağlıklı gebelerde glikolize hemoglobinin A1c değerleri ve HbA1c ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada;

1. Çalışmamızda GDM'li gebelerin yaş ortalamalarının kontrol grubundan yüksek bulunması literatür ile uyumludur. Bu nedenle ileri yaş gebeliklerin GDM açısından taranması ve takibi önemini korumaktadır.
2. GDM'li gebelerin C/S ile doğum yapma, makrozomi ve polihidroamniyos oranı, kontrol grubuna göre literatürle benzer olarak anlamlı düzeyde yüksekti ancak yine de sezaryen oranını etkileyen makrozomi dışında gebeliğe ait başka faktörler de olduğunu düşünmekteyiz.
3. Oral glukoz yükleme ve tolerans testlerinin plazma HbA1c değeri ile yapılan tarama testine daha üstün oldukları görülmüştür. Plazma HbA1c değeri GDM tanısında yardımcı bir tetkik olabilse de altın standart test hala OGTT olarak görünmektedir.
4. Yüksek HbA1c değerine sahip gebelerde GHT, preterm eylem, polihidroamnios ve YDYBÜ'ne hospitalizasyonu oranı daha sık saptanmıştır.
5. Daha önce yapılan çalışmalar tarandığında her popülasyon ve laboratuvara göre plazma HbA1c değeri için kesme değerlerinin farklı seviyelerde olduğu görülmüştür. Bu durum plazma HbA1c değerini GDM taramasında yardımcı olarak kullanmayı planlayan merkezlerin dikkatinden kaçmamalı ve bu merkezler gerekli araştırmaları kendi laboratuvar ve popülasyonları için yapmalıdır.
6. Yalnızca plazma HbA1c değeri ile tarama yapmayı düşünen klinikler bu taramada NPD'nin %77 olduğunu bilmeli, sonucu negatif gelen gebelere de gelecek vizitlerde GDM risk faktörleri ve bulguları açısından dikkat etmelidirler. Bu konuda yapılacak çalışmalarda, ilk vizitteki plazma HbA1c düzeyi ile 24-28. haftadaki plazma HbA1c düzeyi arasındaki farkın sağlıklı ve GDM'li gruplarda karşılaştırılması anlamlı sonuç verebilir.

7. Literatürde GDM' nin preterm doğum için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir ve bizim çalışmamızda da GDM' li gebelerin preterm doğum oranı kontrol grubundan yüksek olmasından dolayı literatürle uyumludur.
8. Çalışmamızda DM ve GDM tanılı gebelerde yüksek HbA1c düzeyi, kan şekeri regülasyonunun düzensiz olması ve çeşitli parametrelerin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini saptamayı hedefledik çalışmamızdan elde edilen sonuçlar genel olarak literatür bilgileri ile uyumludur. Gebeler diabet açısından erken haftalarda taranıp takip ve tedavilerine erken başlanmalıdır. İdeal olanı antenatal takip sürecinin endokrinolog, diyetisyen, nefrolog, oftalmolog, kardiyolog ve kadın doğum uzmanından oluşan bir ekiple multidisipliner yaklaşım şeklinde sürdürülmelidir.
9. Çalışmamızın tek merkezde ve görece küçük bir populasyonda yapılmış olması, retrospektif bir çalışma olması sebebiyle prospektif ve daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha isabetli bulgulara ulaşmak için daha büyük hasta grupları ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. Normal fasting plasma glucose levels during pregnancy: a hospital-based study. *J Perinat Med.* 2011 Mar;39(2):209–11.
2. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol.* 1994 Oct;18(5):399–406.
3. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1256S-61S.
4. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):406–16.
5. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676–82.
6. Karaçam Z, Çelîk D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2021 Apr;34(8):1331–41.
7. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2011 Feb;117(2 Pt 1):218–24.
8. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the

- prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Aug;47(4):307–12.
9. Tyrala EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 Mar;23(1):221–41.
 10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
 11. Soumya S, Rohilla M, Chopra S, Dutta S, Bhansali A, Parthan G, et al. HbA1c: A Useful Screening Test for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Dec;17(12):899–904.
 12. Renz PB, Chume FC, Timm JRT, Pimentel AL, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2019 Sep;57(10):1435–49.
 13. Sevket O, Sevket A, Ozel A, Dansuk R, Kelekci S. The use of HbA1c as an aid in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2014 Nov;34(8):690–2.
 14. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011 Jun;57(6):e1–47.
 15. Kwon SS, Kwon J-Y, Park Y-W, Kim Y-H, Lim J-B. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Oct;110(1):38–43.
 16. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S11-63.
 17. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of

- Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Mar;12:23.
18. Casagrande SS, Linder B, Cowie CC. Prevalence of gestational diabetes and subsequent Type 2 diabetes among U.S. women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jul;141:200–8.
 19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2019). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, Ankara.
 20. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
 21. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):579–84.
 22. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997 Oct;278(13):1078–83.
 23. William N. Spellacy *Diabetes Mellitus in Pregnancy* In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1997:343-350.
 24. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol*. 1999;17(2):119–25.
 25. Carla J JS. *Diabetes Mellitus and Pregnancy*. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*.
 26. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Dec;165(6 Pt 1):1667–72.
 27. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and

- placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Apr;13(4):343–56.
28. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:83–8.
 29. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.
 30. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Apr;180(4):903–16.
 31. Macaulay S, Munthali RJ, Dunger DB, Norris SA. The effects of gestational diabetes mellitus on fetal growth and neonatal birth measures in an African cohort. *Diabet Med.* 2018 Oct;35(10):1425–33.
 32. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw.* 2001 Sep;20(6):17–23.
 33. Shushan A, Ezra Y, Samueloff A. Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia. *Am J Perinatol.* 1997 May;14(5):253–6.
 34. Kapur A, McIntyre HD, Hod M. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):511–31.
 35. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1108–12.
 36. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing

- and criteria for retesting. *Diabetes*. 1985 Jun;34 Suppl 2:21–3.
37. Edwards LJ, Ghosh M, Churchill D, Viswanath A. An assessment of the international association of diabetes in pregnancy study group (IADPSG) criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2011 Jun 1;96(Suppl 1):Fa110 LP-Fa110. Available from: http://fn.bmj.com/content/96/Suppl_1/Fa110.3.abstract
 38. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 May;131(Suppl 1):91–102.
 39. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2020 Nov;42(11):1379–84.
 40. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;24(4):673–85.
 41. English E, Lenters-Westra E. HbA1c method performance: The great success story of global standardization. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep;55(6):408–19.
 42. Hughes RCE, Rowan J, Florkowski CM. Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):5.
 43. Little RR, Rohlfing C, Sacks DB. The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A(1c) Measurement. *Clin Chem*. 2019 Jul;65(7):839–48.
 44. Satman İ, Salman S, Deyneli O, Özdemir D, Yazıcı D, Mert M, Türker T, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Dinççağ N ÖÖ. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Temd diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 10. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, 2018: 47-52.

45. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med*. 2004 Jul;21(7):657–65.
46. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001 Feb;47(2):153–63.
47. Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia*. 1985 Feb;28(2):76–9.
48. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Nov;147(6):651–3.
49. M. S. Management of pregnant patients with diabetes mellitus, *Diabetes Journal* 2006; 34: 127-35.
50. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Dec;84(12):1159–63.
51. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):509–11.
52. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989 Mar;39(3):225–31.
53. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1534–9.
54. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated

- proteins. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Jan;51(1):67–73.
55. Uncu G, Ozan H, Cengiz C. The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1995;22(3):230–4.
 56. Owens MD, Kieffer EC, Chowdhury FM. Preconception care and women with or at risk for diabetes: implications for community intervention. *Matern Child Health J.* 2006 Sep;10(5 Suppl):S137-41.
 57. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403–7.
 58. Singer DB. The placenta in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(3):199–212.
 59. Rudge MVC, Lima CP, Damasceno DC, Sinzato YK, Napoli G, Rudge CVC, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and diabetic women. *Diabetol Metab Syndr [Internet].* 2011;3(1):19. Available from: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-3-19>
 60. Jarmuzek P, Wielgos M, Bomba-Opon D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(2):101–5.
 61. Hay WWJ. The placenta. Not just a conduit for maternal fuels. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:44–50.
 62. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia.* 2000 May;43(5):576–82.
 63. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2006;34(2):108–10.
 64. Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C, Rozenberg P. [In utero fetal

- death]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):883–907.
65. WARBURTON D, FRASER FC. SPONTANEOUS ABORTION RISKS IN MAN: DATA FROM REPRODUCTIVE HISTORIES COLLECTED IN A MEDICAL GENETICS UNIT. *Am J Hum Genet*. 1964 Mar;16(1):1–25.
 66. Reece EA, Homko CJ, Wu YK. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology*. 1996 Oct;54(4):171–82.
 67. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia*. 1990 Feb;33(2):100–4.
 68. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Jun;45(2):315–31.
 69. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017 Sep;40(9):899–909.
 70. Viteri OA, Dinis J, Roman T, Sibai BM. Timing of Medically Indicated Delivery in Diabetic Pregnancies: A Perspective on Current Evidence-Based Recommendations. *Am J Perinatol*. 2016 Jul;33(9):821–5.
 71. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb;5(1):67–74.
 72. Mohsin F, Khan S, Baki MA, Zabeen B, Azad K. Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2016 Sep;66(9 Suppl 1):S81-4.
 73. Langmia IM, Kräker K, Weiss SE, Haase N, Schütte T, Herse F, et al. Cardiovascular Programming During and After Diabetic Pregnancy: Role of Placental Dysfunction and IUGR. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:215.
 74. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. *Obstet*

- Gynecol. 1998 Oct;92(4 Pt 1):507–13.
75. Ghafoor T, Mahmud S, Ali S, Dogar SA. Incidence of respiratory distress syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003 May;13(5):271–3.
 76. Matti P, Pistoia L, Fornalè M, Brunn E, Zardini E. [Prevalence of RDS in diabetic pregnancy]. *Minerva Ginecol*. 1996 Oct;48(10):409–13.
 77. Hallman M, Teramo K. Amniotic fluid phospholipid profile as a predictor of fetal maturity in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1979 Dec;54(6):703–7.
 78. Rani PR, Begum J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr;10(4):QE01-4.
 79. Virjee S, Robinson S, Johnston DG. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med*. 2001 Oct;94(10):502–9.
 80. Macfarlane CM, Tsakalacos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem*. 1988;6(2):68–73.
 81. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME. Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Sep;157(3):703–8.
 82. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull*. 2001;60:173–82.
 83. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(6):292–5.
 84. Page RC, Kirk BA, Fay T, Wilcox M, Hosking DJ, Jeffcoate WJ. Is macrosomia associated with poor glycaemic control in diabetic pregnancy? *Diabet Med*. 1996 Feb;13(2):170–4.
 85. Fetal macrosomia. ACOG Technical Bulletin Number 159--September 1991.

- Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet. 1992 Dec;39(4):341–5.
86. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Oct;165(4 Pt 1):831–7.
 87. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr*. 1988 Aug;113(2):345–53.
 88. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol*. 1983 Jun;61(6):715–22.
 89. Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):e195–209.
 90. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):646–53.
 91. Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol*. 1989 Jan;73(1):103–6.
 92. Chaturvedi A, Chaturvedi A, Stanescu AL, Blickman JG, Meyers SP. Mechanical birth-related trauma to the neonate: An imaging perspective. *Insights Imaging*. 2018 Feb;9(1):103–18.
 93. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Nov;29(11):743–54.
 94. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital

- anomalies. JAMA. 1991 Feb;265(6):731–6.
95. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF, Howard C V, Walkinshaw S, Pennycook S, et al. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. Diabet Med. 2002 Mar;19(3):216–20.
 96. Şengül Ö DS. Maternal and Fetal Carbohydrate, Lipid and Protein Metabolisms. EUR J GEN MED. 2014;11(4):299-304.
 97. Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. Early Hum Dev. 2001 Mar;61(2):85–95.
 98. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. Teratology 25:385-94. 1982. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Oct;88(10):769–78.
 99. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. World J Diabetes. 2015 Apr;6(3):481–8.
 100. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 1989 Jan;160(1):115–21.
 101. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. N Engl J Med. 2015 Oct;373(16):1507–18.
 102. Jürgen Harreiter MR. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):6-15.
 103. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics. 2011 Mar;127(3):575–9.
 104. Perri A, Patti ML, Vento G. Thresholds for Neonatal Hypoglycemia in Clinical

- Settings. Vol. 175, JAMA pediatrics. United States; 2021. p. 322–3.
105. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep;354:i4694.
 106. Teramo KA. Obstetric problems in diabetic pregnancy - The role of fetal hypoxia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;24(4):663–71.
 107. Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Oct;33(10):968–79.
 108. Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal hypoglycemia: continuous glucose monitoring. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):204–8.
 109. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes*. 1985 Jun;34 Suppl 2:119–22.
 110. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull*. 2003;67:161–76.
 111. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Mar;113(1):12–6.
 112. Peterson A, Peterson K, Tongen S, Guzman M, Corbett V, Langer O, et al. Glucose intolerance as a consequence of oral terbutaline treatment for preterm labor. *J Fam Pract*. 1993 Jan;36(1):25–31.
 113. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Mar;3(3):CD004454.
 114. Magann EF, Chauhan SP, Martin JNJ. Is amniotic fluid volume status predictive of fetal acidosis at delivery? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003

- Apr;43(2):129–33.
115. Redzko S, Przepieć J, Urban J, Jóźwik M, Skotnicki MZ, Urban R. [Antepartum amniotic fluid index and pregnancy outcome]. *Ginekol Pol.* 1998 Apr;69(4):163–7.
 116. Driggers RW, Holcroft CJ, Blakemore KJ, Graham EM. An amniotic fluid index < or =5 cm within 7 days of delivery in the third trimester is not associated with decreasing umbilical arterial pH and base excess. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2004 Feb;24(2):72–6.
 117. Aviram A, Salzer L, Hirsch L, Ashwal E, Golan G, Pardo J, et al. Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):825–32.
 118. Yefet E, Daniel-Spiegel E. Outcomes From Polyhydramnios With Normal Ultrasound. *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):e20151948.
 119. Moore LE. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported. *World J Diabetes.* 2017 Jan;8(1):7–10.
 120. Abraham EC, Perry RE, Stallings M. Application of affinity chromatography for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. *J Lab Clin Med.* 1983 Aug;102(2):187–97.
 121. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Nov;191(5):1655–60.
 122. Vivet-Lefébure A, Roman H, Robillard P-Y, Laffitte A, Hulsey TC, Camp G, et al. [Obstetrical and neonatal outcomes of gestational diabetes mellitus at Reunion Island (France)]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 Jun;35(6):530–5.
 123. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med.* 2000;9(1):62–5.

124. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):574–80.
125. Ho Y-R, Wang P, Lu M-C, Tseng S-T, Yang C-P, Yan Y-H. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177563.
126. Lepercq J, Le Ray C, Godefroy C, Pelage L, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2019 Apr;45(2):191–6.
127. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DWM, Walker JD, Maresh MJA, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1683–8.
128. Odsæter IH, Åsberg A, Vanky E, Carlsen SM. HbA1c as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2015;15(1):38. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0039-9>
129. Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ, ter Braak EWMT, Visser GHA. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002 Nov;45(11):1484–9.
130. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2953–9.
131. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 May;18(4):291–7.

132. Mindy Goldman, John L Kitzmiller, Barbara Abrams, Ronald M Cowan RK. Diabetes 1991; 40 (Supplement 2): 79-82.
133. Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non-diabetic pregnancies with abnormal screening test. J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2010 Oct;23(10):1193–9.
134. Kaplan İ DSS. . Pregestasyonel diabetes mellitus ve gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda glikolize hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyi ve çeşitli parametreler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki.
135. Zamłyński J, Bodzek P, Olejek A, Mańka G, Grettka K, Kobylec-Zamłyńska B. [Correlation between amniotic fluid index (AFI) and glucose concentration in amniotic fluid, glycaemia, glycosylated haemoglobin concentration during normal pregnancy and pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus]. Med Wieku Rozwoj. 2005;9(3 Pt 1):407–16.
136. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi Zadeh N, Mohammadsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. Ann Med Health Sci Res. 2013 Oct;3(4):546–50.
137. Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. Am J Perinatol. 1998;15(9):549–55.
138. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. Diabet Med. 2005 Dec;22(12):1774–7.
139. Pedersen JF, Mølsted-Pedersen L, Mortensen HB. Fetal growth delay and maternal hemoglobin A1c in early diabetic pregnancy. Obstet Gynecol. 1984 Sep;64(3):351–2.
140. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, et al.

- Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med.* 2011 Sep;28(9):1060–7.
141. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). *Obstet Gynecol.* 2002 Apr;99(4):537–41.
 142. Coen RW, Porreco R, Cousins L, Sandler JA. Postpartum glycosylated hemoglobin levels in mothers of large--for--gestational age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Feb;136(3):380–2.
 143. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med.* 2005;63(7):256–9.
 144. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb;102(2):390–7.
 145. Sun B, Wang X, Song Q, Wang Y, Xue L, Wang C, et al. Prospective studies on the relationship between the 50 g glucose challenge test and pregnant outcome. *Chin Med J (Engl).* 1995 Dec;108(12):910–3.
 146. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H. Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Aug;25(8):1390–4.
 147. Multicenter survey of diabetic pregnancy in France. Gestation and Diabetes in France Study Group. *Diabetes Care.* 1991 Nov;14(11):994–1000.
 148. Sandoval T, Jiménez G, Uribe S, Partida-Hernández G, González S, Arreola F. [Perinatal morbidity and mortality in pregnant women with diabetes mellitus]. *Ginecol Obstet Mex.* 1995 May;63:181–5.

149. Bar-Hava I, Barnhard Y, Scarpelli SA, Orvieto R, Ben-Rafael, Divon MY. Gestational diabetes and preterm labour: is glycaemic control a contributing factor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Jun;73(2):111–4.
150. Zhu L, Nakabayashi M, Takeda Y. Statistical analysis of perinatal outcomes in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997 Dec;23(6):555–63.
151. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 May;72(4):269–72.
152. Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL. Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Jun;25(6):611–5.
153. Rey E, Monier D, Lemonnier MC. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes. *Clin Invest Med.* 1996 Dec;19(6):406–15.
154. Wang H, Zhang W, Ma J-R, Wu W. [Effect of impaired glucose tolerance during pregnancy on newborns]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009 Mar;11(3):177–80.