T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DİYABETLİ GEBE HASTALARIN MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berker IŞIM

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETLİ GEBE HASTALARIN MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berker IŞIM

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Berker IŞIM'a ait 'Diyabetli Gebe Hastaların Maternal Ve Fetal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı — Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye — Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye — Prof. Dr. Nadi KESKİN
Kütahya Sağlık Bilimleri Ünv. Tıp Fak.
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....Tarih ve ...../…… Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Elçin TELLİ'ye teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

ÖZET

Işım, B. Diyabetli Gebe Hastaların Maternal Ve Fetal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Gebelikte diyabet sık görülen komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda pregestasyonel ve gestasyonel diyabetli gebe hastaların yaş, gravida, doğum şekli (Vajinal doğum/ Sezaryen ile doğum), doğum haftası, bebeklerin APGAR skorları, bebeklerin doğum ağırlıkları, amniyotik sıvı indeksi, HbA1c, fruktozamin ve 24 saatlik idrarda protein değerleri, hastaların insülin, asetilsalisilik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım durumu, maternal ve fetal komplikasyonlar incelenmiştir. Çalışmamızın amacı diyabetik gebe hastalarda ve bebeklerinde karşılaşılan komplikasyonların sıkılığını, laboratuvar değerleri ve aldığı medikal tedaviler ile ilişkisini araştırmaktır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapmış 606 gebe hasta ve bebekleri karşılaşılan komplikasyonlar açısından incelendi. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Diyabetli gebelerde ve bebeklerinde karşılaşılan komplikasyonların istatistiksel anlamlılık ilişkisi değerlendirilmiştir. GDM'li gebelerde pre-GDM'lilere göre yaş ortalaması, HbA1c düzeyleri ve fruktozamin düzeyleri düşük bulunmuştur; gebelik haftası, vajinal doğum oranı, oligohidroamnios görülme oranı, 24 saatlik idrar protein düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Pre-GDM'li gebelerde GDM'lilere göre maternal komplikasyon görülme oranı, tiroid hastalıklarının sıklığı, fetusta minör kalp anomalisi görülme oranı, polihidroamnios görülme oranı, insülin, ASA ve DMAH kullanım oranları daha yüksek bulunmuştur. Maternal komplikasyon görülen gebelerde 24 saatlik idrar protein düzeyleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Gebelikte diyabet maternal ve fetal komplikasyonlar üzerinde önemli bir belirleyicidir ve olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Çalışmamızda GDM ve pre-GDM'li hastaları karşılaştırdık ve pre-GDM'nin çoğu parametrede GDM'ye göre olumsuz etkisinin daha çok olduğunu izledik. Diğer parametrelere etkileri açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obstetrik, gebelik, diyabet, gestasyonel diyabet

ABSTRACT

Isim, B. The Evaluation of Maternal and Fetal Complications in Diabetic Pregnant Patients. ESOGU Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2021. Diabetes is one of the common complications during pregnancy. In our study age, gravida, type of delivery (Vaginal delivery / Cesarean delivery), birth week, APGAR scores of babies, birth weights of babies, amniotic fluid index, HbA1c, fructosamine and protein values in 24-hour urine of pregnant patients with pregestational and gestational diabetes, the use of insulin, acetylsalicylic acid and low molecular weight heparin, and maternal and fetal complications were examined. The aim of our study is to investigate the frequency of complications encountered in diabetic pregnant patients and their babies, and their relationship with laboratory values and medical treatments. 606 Pregnant patients who gave birth in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and their babies were examined in terms of complications. Results were analyzed retrospectively. The statistical significance relation between the complications encountered in pregnant women with diabetes and their babies was evaluated. The mean age, HbA1c levels and fructosamine levels were found to be lower in pregnant women with GDM compared to those with pre-GDM; gestational week, vaginal delivery rate, incidence of oligohydramnios, and 24-hour urine protein level were found to be high. The rate of maternal complications, the frequency of thyroid diseases, the rate of minor cardiac anomalies in the fetus, the rate of polyhydramnios, the use of insulin, ASA and LMWH were found to be higher in pregnant women with pre-GDM compared to those with GDM. 24-hour urine protein levels were found to be higher in pregnant women with maternal complications. No significant results were obtained in terms of other parameters. Diabetes in pregnancy is an important determinant of maternal and fetal complications and is associated with adverse pregnancy outcomes. In our study, we compared patients with GDM and pre-GDM and observed that pre-GDM had more negative effects than GDM in most parameters. Larger studies are needed in terms of its effects on other parameters.

Key Words: Obstetrics, pregnancy, diabetes, gestational diabetes

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMA DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tanım	3
2.3. Diyabetin sınıflandırması	5
2.4. Epidemiyoloji	7
2.5. Risk faktörleri	7
2.6. Patofizyoloji	8
2.7. Gestasyonel diyabette tarama ve tanı	9
2.8. Gestasyonel diyabetle ilişkili komplikasyonlar	13
2.8.1. Fetal Komplikasyonlar	14
2.8.2. Maternal Komplikasyonlar	16
2.8.3 Neonatal Komplikasyonlar	16
2.9. Gestasyonel diyabetin yönetimi	17
2.10. Antenatal takip ve doğumun zamanlaması	22
2.11 Doğum	24
2.12 Postpartum yönetim ve takip	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26

Sayfa

3.1. Araştırma yeri ve zamanı 26
3.2. Araştırma evreni ve örneklemi 26
3.3. Araştırma tipi ve değişkenleri 26
3.4. Verilerin toplanması ve veri toplama aracı 27
3.5. Verilerin analizi 27
3.6. Araştırma insan gücü ve bütçesi 28
3.7. Etik kurul ve kurum izinleri 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 46
KAYNAKLAR 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	American Collage of Obstetricians and Gynecologists
AKŞ	Açlık kan şekeri
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
ASA	Asetil salisilik asit
ASD	Atrial septal defekt
BAT	Büyük arterlerin transpozisyonu
BMI	Beden Kitle Endeksi
C/S	Sezaryen
dL	Desilitre
DM	Diyabetes mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DORV	Double outlet right ventricle (Çift çıkımlı sağ ventrikül)
EFW	Tahmin Edilen Doğum Ağırlığı
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
gr	Gram
HAPO	Hyperglysemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HbA1c	Hemoglobin A1c
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IU	İnternasyonal Ünite
IUGR	Intra uterine growth retardation (Intrauterin gelişme geriliği)
L	Litre
LMWH	Low moleular weight heparin
mg	Miligram
mL	Mililitre

mm	Milimetre
mmol	Milimol
NDDG	National Diabetes Data Group
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NST	Non-stress test
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PDA	Patent ductus arteriosus
PFO	Patent foramen ovale
Pre-GDM	Pregestasyonel diabetes mellitus
PUV	Posterior üretral valv
RDS	Respiratuar distress sendromu
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TKŞ	Tokluk kan şekeri
TY	Triküspit yetmezliği
VSD	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. ACOG Gestasyonel diyabetli hastalarda postpartum yönetim 25

4.1. Maternal komplikasyon görülme grafiği 34

4.2. Maternal komplikasyonlar grafiği 35

4.3. Neonatal komplikasyon görülme grafiği 36

4.4. Neonatal komplikasyonlar grafiği 37

4.5. Diyabetin tipine göre maternal komplikasyon görülme oranı grafiği 38

4.6. Diyabetin tipine göre maternal komplikasyonlar grafiği 39

4.7. Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyon görülme oranı grafiği 40

4.8. Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyonlar grafiği 41

4.9. Maternal komplikasyon varlığına göre 24 saatlik idrar protein düzeyleri 42

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. White sınıflaması	6
2.2. Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi	7
2.3. HAPO çalışması - Perinatal sonuçlar	10
2.4. IADPSG ve ADA'ya göre 75gr OGTT ile GDM tanı kriterleri	11
2.5. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri (100 gr OGTT ile)	12
2.6. Gestasyonel diyabette hedef kan şekeri değerleri	21
4.1. Anneye ilişkin bilgilerin dağılımları	29
4.2. Diyabetin tipine göre anneye ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi	31
4.3. Bebeklere ilişkin bilgilerin dağılımları	33
4.4. Diyabetin tipine göre bebeklere ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi	33
4.5. Maternal komplikasyonlar (n=606)	34
4.6. Neonatal komplikasyonlar (n=622)	35
4.7. Diyabetin tipine göre maternal komplikasyonların değerlendirilmesi	37
4.8. Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyonların değerlendirilmesi	39
4.9. Maternal komplikasyon varlığına ilişkin değerlendirmeler	41
4.10. Neonatal komplikasyon varlığına ilişkin değerlendirmeler	42

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus insülinin yetersiz salınımı veya etkisi sonucu hiperglisemi ile kendini gösteren metabolik bir hastalıktır. Çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkmakta olup insanlarda görülen en sık metabolik hastalıktır.[1] Gebelerin ortalama %4-5'inde glukoz intoleransı görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık %10'u pregestasyonel diabetes mellitus (Pre-GDM), yaklaşık %90'ı gebelikte tanı alarak gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olarak isimlendirilir.[2]

Gestasyonel diabetes mellitus gebelikte ortaya çıkan veya tanısı gebelik sırasında konulan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Görülme sıklığı günden güne artmaktadır ve farklı toplumlarda farklı sıklıklarda görülmektedir.[3] GDM görülme sıkılındaki artışın sebebi anne yaşının artması, artmış obezite, azalmış fiziksel aktivite ve diyetteki doymuş yağ içeriğinin artışı olarak düşünülmektedir. [4] Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gebe kadınların yaklaşık %4'ünde GDM saptandığını bildirmiştir.[5] GDM'li gebeler %50 ihtimal ile on yıl içerisinde tip 2 diabetes mellitus hastası olma riski taşımaktadır. [6]

Bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel diyabeti olan gebelerde artmış maternal ve fetal riskler mevcuttur. Maternal riskler olarak doğum komplikasyonları ve ileriki hayatta diyabet gelişme ihtimali gösterilebilir. Fetal riskler ise ani intrauterin ölüm, makrozomi, omuz distosisi, sinir hasarları ve kemik fraktürleri, neonatal hipoglisemi, fetal hiperinsulinemi (kord kanında C-peptid düzeyinin 90 persantil üzerinde olması), yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi, prematür doğum olarak örneklendirilebilir. Uzun dönemde ise bebeklerde obezite ve glukoz intoleransı görülebilmektedir. Gebelik süreci ile ilişkili olarak da preeklampsi ve sezaryen oranlarında artış görülmektedir.[7] [8]

Gebelik sırasında plasentadan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonlar salgılanmaktadır. Bu hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsulinemi, hafif postprandial hiperglisemi durumları ortaya çıkmaktadır. Bu sayede anne, fetusun ilerleyen gebelik haftası ile birlikte artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını karşılamak için hazırlık yapmış olur.[9] Gebelikte azalan insülin duyarlığına bağlı oluşan artmış insülin ihtiyacı panreas β hücreleri tarafından karşılanamazsa GDM ortaya çıkmaktadır.[10]

GDM teşhisi için ilk kriterler yaklaşık 40 yıl önce belirlenmiştir ve günümüze kadar ve belli modifikasyonlar sonrasında günümüzde hala kullanılmaktadır. Bu kriterler gebe olmayan hastalardaki kriterlerden türetilmiş olup gebelik sonrası diyabet gelişimi için yüksek risk taşıyan kadınları tespit edebilmek için belirlenmiştir. Gebelikte diyabet semptomatik olsun ya da olmasın olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. GDM taraması yapılırken hastanın özgeçmişi, soygeçmişi ve önceki gebeliklerinde karşılaşılan kompliklasyonlar dikkate alınmalıdır. Risk faktörü olmayan gebelere erken haftalarda tarama yapılması maliyet etkin değildir. IADPSG 24-28 hafta öncesi gebelik döneminde rutin OGTT yapılmasını önermemektedir. GDM tanısı 24-28 gebelik haftalarında yapılan tek basamaklı 75gr OGTT veya iki basamaklı yapılan önce 50gr tarama ve sonrasında pozitif gelenlere 100gr OGTT yapılarak konmaktadır. [11] Fakat OGTT gebeler tarafından iyi tolere edilemeyen bir testtir. Testin yapılacağı günden önceki gece aç kalınması, en az 3 defa kan alınması gibi zorlukları mevcuttur. Gebelik sürecince bulantı şikayetlerinin de artması nedeniyle gebelerin yaklaşık %10'u OGTT'yi tamamlayamamaktadır.[12] GDM tanısının geç konması ile birlikte intrauterin hiperglisemiye maruziyetin artmasının gelecekte obezite ve tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir.[13] 28. gebelik haftasından sonra GDM tanısı alan ve obezitesi olan gebelerde LGA doğum riski artmıştır.[14]

Bu çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda doğum yapmış GDM ve pre-GDM tanısı olan hastalardaki belirteçleri belirleyip, aldığı medikal tedaviler ve bebeklerde karşılaşılan komplikasyonların ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Diyabet ile ilgili en eski belgeler 1862 yılında Mısır'da bulunmuş olup milattan önce 1500'lü yıllara ait olduğu düşünülmektedir. Belge muhtemelen diyabet olan ve o zamanda poliürik sendrom olarak isimlendirilen çeşitli hastalıklara ait bilgiler içermektedir.

Günümüzde kullanılan "Diabetes mellitus" terimi, Yunanca'da akıp gitmek anlamına gelen "Diabetes" ve bal gibi tatlı anlamına gelen "Mellitus" kelimelerinden oluşmaktadır.

Arateus bu hastalığı poliürik harcanma hastalığı olarak tanımlamıştır. İbn-i Sina ise diyabetin bazı klinik özelliklerini ve komplikasyonlarını tanımlamıştır. [15]

Gestasyonel diyabet ise ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından OGTT kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır. Bu kriterler yıllar içerisinde Carpenter ve Coustan, ADA ve ulusal diyabet cemiyetleri tarafından revize edilmiştir.[3]

2.2. Tanım

Diabetes mellitus, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır.[16]

Diyabet gebelikte karşılaşılan en sık metabolik komplikasyondur.[17] Bu olguların bir kısmının gebelik öncesi diyabet tanısı mevcut olup pregestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Yaklaşık %90'lık bir kısmı ise gebelikte diyabet tanısı alır ve bu durum gestasyonel diyabet olarak tanımlanır.[2]

Gebeliğin ikinci trimesterı artan insülin direnci, kompensatuar ß-hücre artışı ve hiperinsulineminin geliştiği bir dönemdir ve gebelikte insülin sensitivitesi %80

azalmaktadır.[17, 18]

Tip 1 Diabetes Mellitus: Pankreasta bulunan ß hücrelerin otoimmun hasarlanması ile ortaya çıkan ve insülin eksikliğine sebep olan bir durumdur. Hastalar ekzojen insüline bağımlıdır, bu nedenle de ketoasidoz riski yüksektir. Genellikle 30 yaş altında görülür ve gebelikle birlikte ortaya çıkışına çok nadir rastlanır.[19] Ülkemizdeki tip 1 diyabet prevalansı yaklaşık 1/2000'dir. Etiyolojisinde bir çok çevresel ve genetik faktör yer almaktadır. Hastalık hiperglisemi, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.[20]

Tip 2 Diabetes Mellitus: Pankreasta bulunan ß hücrelerin disfonksyonu ile karakterize insülin salınımında bozulma ve periferik insülin direnci sonucu oluşan bir metabolik hastalıktır. Diyabetik hastaların %90-95'i bu gruptadır. Tüm yaşlarda görülebilir fakat 30 yaşından sonra görülme ihitmali daha yüksektir. Aile öyküsü ve obezite önemli risk faktörleridir. Tip 1 diyabete göre ketoasidoz riski daha düşüktür, daha çok non-ketotik hiperosmolar koma görülmektedir. [19]

Gestasyonel Diabetes Mellitus: Gebelik sırasında başlayan veya tanısı gebelik sırasında konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Bu tanım, tedavide insülin kullanılması veya sadece diyet değişikliği yapılması ya da gebelik sonrasında devam edip etmemesindan bağımsız tüm bu durumları kapsamaktadır.[21] Kan glukoz düzeyi diyet ile regüle edilebiliyorsa sınıf A1GDM, ilaç ile kontrol altına alınabiliyorsa sınıf A2GDM olarak isimlendirilir.[19]

2.3. Diyabetin Sınıflandırması

Diyabetes mellitus gebelik sırasında en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir.[22] ADA'ya göre 4 klinik tipi mevcuttur.

1. Tip 1 Diabetes mellitus (Juvenil başlangıçlı/İnsulin bağımlı tip)

2. Tip 2 Diabetes mellitus (İnsulin bağımlı olmayan tip)

3. Gestasyonel Diabetes mellitus

4. Genetik, ilaç ve kimyasal sebeplere bağlı diabetes mellitus

Gestasyonel diyabet harici diğer tipler gebelik öncesi başlayıp tanı alan tiplerdir ve pregestasyonel diyabet olarak adlandırılmaktadır. Pregestasyonel diyabetin şiddetine göre sınıflandırılması White sınıflandırmasına göre yapılır.[23](Tablo 2.1) Bu sınıflama alfabetik olarak düzenlenmiş kategorilerden oluşan bir sınıflama sistemidir. Hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ve vasküler komplikasyonların varlığına göre sınıflandırılmaktadır.[24] Bu sınıflamaya göre hastalar açlık kan şekeri (AKŞ) değerine göre ikiye ayrılmaktadır. AKŞ<105mg/dL ve 2. saat tokluk kan şekeri (TKŞ)<120mg/dL olanlar A1, AKŞ ≥105mg/dL ve/veya 2. saat TKŞ ≥ 120 mg/dL olanlar A2 sınıfını oluşturmaktadır.[23] B, C, D, R, F, H harfleri ile ifade edilen sınıflar ise gebelik öncesi diyabeti olan ve insülin kullanımı gereken hastaları ifade etmektedir. [25] Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği birkaç yıldır White sınıflaması yerine (Tablo 2.1) diyabetin gebelikten önce olup olmamasını veya tanısının gebelikte koyulup koyulmamasını sınıflamada daha çok önemsemiştir ve ADA tarafından önerilen sınıflamanın(Tablo 2.2) kullanılmasını önermektedir.[26]

Tablo 2.1: White Sınıflaması[26]

Sınıf	**Başlangıç**	**Özellik**	**Tedavi**
A1	Gestasyonel	AKŞ<105/TKŞ<120mg/dL	Diyet
A2	Gestasyonel	AKŞ>105/TKŞ>120mg/dL	İnsülin
B	≥20yaş/ süre>10 yıl	Vasküler hasar yok	İnsülin
C	10-19yaş/ süre 10-19 yıl	Vasküler hasar yok	İnsülin
D	<10yaş/ süre ≥20yıl	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi bir zaman	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi bir zaman	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi bir zaman	İskemik kalp hastalığı	İnsülin
T	Herhangi bir zaman	Renal transplant	İnsülin

Tablo 2.2: Gebelikte Diyabet İçin Önerilen Sınıflama Sistemi[26]

Gestasyonel diyabet	Gebelikte tanı alan, aşikar olmayan ya da aşikar diyabetten ayırt edilemeyen diyabet
Tip 1 diyabet	Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan ß hücre yıkımından kaynaklanan diyabet
	1. Vasküler komplikasyonsuz
	2. Vasküler komplikasyonlu
Tip 2 diyabet	Artmış insülin direncine bağlı yetersiz insülin salınımından kaynaklanan diyabet
	1. Vasküler komplikasyonsuz
	2. Vasküler komplikasyonlu
Diyabetin diğer tipleri	Genetik kökenli, pankreatik hastalıkla ilişkili, ilaç ya da kimyasal kaynaklı

2.4. Epidemiyoloji

GDM prevalansı <%1 ile %28 arasında değişmektedir ve gün geçtikçe artmaktadır. Bu farklı prevalans oranlarının sebebi anne yaşı, genetik özellikler, ırk, sosyoekonomik durum, tanı ve tarama kriterleri gibi değişkenlerdeki çeşitliliğe bağlıdır. [27] Son veriler geçtiğimiz yirmi yıl içerisinde GDM prevalansının çeşitli etnik gruplarda ~%10-100 oranında arttığını göstermektedir.[28] Bunlar; İspanyol, siyahi Amerikalı, yerli Amerikalı, Asyalı ve Pasifik İzlandalı gibi etnik gruplardır.[29] Amerika Birleşik Devletleri'nde GDM prevalansının %6-7 civarı olduğu ve yıllık yaklaşık 4 milyon doğumdan 240 bininin GDM'den etkilendiği tahmin edilmektedir. [30] GDM sıklığı her toplumun kendi özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir ve sıklığı net olarak bilinmemektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ve tüm dünyada GDM sıklığı artmaktadır.[31]

2.5. Risk Faktörleri

Risk faktörleri olan kişilerde GDM'nin görülme ihtimali artmaktadır. Özellikle birden fazla risk faktörü olanlarda bu risk daha da artmaktadır.[19]

GDM riskinin arttığı faktörler;

- Önceki gebelikte GDM öyküsü
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, HbA1c≥5,7
- Diyabet için yüksek riskli bir etnik gruba mensup olmak
- Akrabalarda diyabet öyküsü(Özellikle birinci derece yakınlarında)[32]
- BMI>30kg/m^2
- İkinci trimesterda aşırı kilo alımı[33, 34]
- Anne yaşının 25'ten büyük olması
- Açıklanamayan bebek ölümü ve anomalili bebek öyküsü
- İlk başvuru tetkiklerinde glukozüri olması
- >4000 gr veya <2700gr doğum öyküsü olması
- HDL < 35mg/dL, trigliserit > 250mg/dL olması
- Çoğul gebelik
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PCOS), hipertansiyon, kardiyak hastalıklar, Akantosiz nigrigans, steroid kullanımı gibi durumların eşlik etmesi

25 yaşından küçük, beyaz ırka mensup, vücut kitle indeksi normal sınırlarda olan, bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel diyabet öyküsü bulunmayan, birinci derece yakınlarında diyabet olmayan kadınların GDM için düşük riskli olduğu kabul edilmektedir. Bu grup genel gebe popülasyonunun yaklaşık %10'luk bir kısmını oluşturmaktadır.[35]

2.6. Patofizyoloji

Gebelik plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisinde; insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi görülen bir durumdur. Bu durum özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını karşılamak için meydana gelmektedir.

Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki %60'lık düşüş GDM'nin gelişmesine sebep olur.[9] Gebelik sırasında karbonhidrat tolerası azalır ve

insülin direnci artar ve bu direnç atışı daha da artarak tip 2 diabetes mellitus hastalarına yakın bir seviyeye ulaşır.[1] Pankreasın ß hücreleri sağlıklı bir gebede artan insülin direncini baskılar ve normoglisemiyi sağlar.[36] Maternal pankreatik ß hücreleri artan insülin ihtiyacını karşılayacak kadar insülin üretemez ise GDM gelişmektedir.[37]

GDM'li annede oluşan hiperglisemi ile fetal kan düzeyine sekonder fetal hiperinsulinemi gelişmektedir. Bu durum adipoz dokuyu etkilemektedir ve bu da en sık görülen fetal komplikasyon olan makrozomiye sebep olmaktadır.[38]

2.7. Gestasyonel Diyabette Tarama Ve Tanı

GDM taramasının amacı GDM ile birlikte görülen makrozomi, omuz distosisi, maternal ve fetal morbidite, preeklampsi gibi komplikasyonların önüne geçebilmeyi ya da en aza indirmeyi sağlayabilmektir.

Bir tarama testi kolay uygulanabilir, güvenli ve ucuz olmalıdır. GDM taramasında kullanılan testler glukoz içeren bir solüsyonun içilmesi sonrası kan glukoz değerlerinin ölçümü ile yapılmaktadır. Bu testler sırasında içilen solüsyondaki glukoz nedenliyle annede ya da fetüste ciddi bir advers etki izlenmemiştir. Gebelikte bulantı ve kusma şikayetlerinin atması nedeniyle hastaların yaklaşık %10'u OGTT'yi tamamlayamamaktadır.[12]

American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) gebelerin GDM açısından ilk prenatal muayenede değerlendirilmesini önermektedir. Yüksek risk teşkil eden obezite, önceki gebelikte GDM öyküsü, glukozüri, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olan kişilerde OGTT gebeliğin başında yapılmalı ve eğer negatif gelirse 24-28. haftalar arasında tekrarlanmalıdır.

TEMD 2011 klavuzuna göre düşük risk grubunda(25 yaşından küçük, gebelik öncesi normal BMI aralığında olan, diyabet riski düşük etnik gruba mensup, glukoz intolerans öyküsü olmayan, önceki gebeliklerinde obstetrik komplikasyon öyküsü olmayan) olan gebelerin 24-28 haftalar arasında GDM açısından araştırılması

önerilmiştir. ADA kriterlerine göre ise tüm gebelere 24-28 haftalar arasında 75gr OGTT yapılması gerektiği bildirilmiştir.[39]

Hyperglicemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal glukoz intolerasının perinatal komplikasyonları arttırdığı söylenmiştir. Bu komplikasyonlar;

- Makrozomi
- Sezaryen doğum
- Preterm doğum
- Distosi
- Neonatal hipoglisemi
- Preeklampsi
- Hiperbilirubinemi
- Neonatal yoğunbakım ihtiyacıdır.

Diyabet tanısı almamış fakat kan glukoz seviyesi yüksek seyreden hastalarda komplikasyon riski artmıştır.(Tablo 2.3)[8]

Tablo 2.3: HAPO Çalışması - Perinatal Sonuçlar

	GDM gebelerde sıklık (%)	**Sağlıklı gebelerde sıklık (%)**	**Sıklık değişimi**
Preeklampsi	9,1	4,5	4,6
Erken doğum (<37hf)	9,4	6,4	3
Sezaryen doğum	24,4	16,8	7,6
Omuz distosisi	1,8	1,3	0,5
Neonatal yoğun bakım ihtiyacı	9,1	7,8	1,3
Hipoglisemi	2,7	1,9	0,8
Makrozomi	16,2	8,3	7,9
90 persentil üzerinde kord C-peptid düzeyi	17,5	6,7	10,8

IADPSG tüm bu çalışmalar doğrultusunda 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışmasını baz alarak yeni kriterler ortaya çıkarmıştır. Maternal hipergliseminin fetüs üzerine olumsuz etkilerini azaltmak için iki basamaklı tarama ve tanı testlerinin yetersiz olması nedeniyle yeni kriterler sunmuştur. (Tablo 2.4) IADPSG yüksek risk kriterlerini taşıyan kişilerde ilk başvuruda , diğer tüm gebelerde ise 24-28. haftalar arasında 75gr OGTT ile tek basamaklı tarama yapılmasını önermektedir.[11]

Tablo 2.4: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

IADPSG ve ADA'ya göre 75gr OGTT ile GDM tanı kriterleri

Açlık	>92 mg/dL (5.1 mmol/L)
1. Saat	>180 mg/dL (10 mmol/L)
2. Saat	>153 mg/dL (8,5 mmol/L)

İki basamaklı tarama da 24-28 haftalara arasında yapılmaktadır. Önce 50gr glukoz yüklemesi yapılır ve 1. saat kan glukoz değerine bakılır. 50gr OGTT ile kan glukoz seviyesi <140mg/dl ise normal, 140-200mg/dl ise 3 saatlik 100gr OGTT uygulanır, >200mg/dl ise direkt GDM tanısı konur. 100gr OGTT için tanı kriterleri (Tablo 2.5);

Tablo 2.5: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri (100 Gr OGTT İle)

	Plazma veya serum glukoz düzeyi (Carpenter ve Coustan)		**Plazma glukoz düzeyi (National Diabetes Data Group)**	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,0

ACOG bu eşik değerlerden 2 ya da daha fazlasının aşılması ile GDM tanısı konması önermektedir. Yapılan bir çalışmaya göre Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında NDDG kriterlerine göre GDM tanısında %50 oranında bir artış görülmüştür.[40] Bir başka çalışmada ise Carpenter ve Coustan'ın eşik değerleri ile tanı konan gebelerde bu eşik değerlerin altında glukoz seviyesi olan gebelere oranla perinatal komplikasyonların daha fazla olduğu gösterilmiştir.[41]

OGTT'yi tolere edemeyen hastalarda periyodik açlık plazma glukoz ölçümü veya postprandial glukoz ölçümü, testin başka bir gün tekrarlanması gibi yöntemlere başvurulabilir.

İdrarda glukoz taraması tercih edilebilecek diğer bir yöntem olup özgünlüğü düşüktür ve yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Bu nedenle pek tercih edilmemektedir.[42]

HbA1c ve fruktozamin ölçümü tedavi takibinde yararlı olup taramada etkinliği sınırlıdır.

HbA1c: Hemoglobinin glukoz ile birleşmesi ile oluşan glikolize hemoglobin insan kanında az miktarda bulunmaktadır. Erişkin eritrositlerinin yaklaşık %4'ü glikolize hemoglobin şeklindedir. Hemoglobin A1'in beta zincirinin M terminal amino gruplarının glukoz ile birleşmesiyle oluşur. HbA1c enzimatik bir reaksiyon ile eritrositlerden 120 günde oluşmaktadır ve bu nedenli 4-6 haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük sonucunu göstermektedir. Kan glukoz seviyesi yükseldiğinde glukoz hemoglobinin valin aminoasitinin beta zincirine kovalent bağlanır ve eritrosit ömrünü tamamlayana kadar bağlı kalır. Bu sayede HbA1c bize son 3 aylık kan glukoz konsantrasyonu hakkında fikir vermektedir. Tedavi etkinliğinin izleminde kullanılır. İlk trimesterda HbA1c düzeyi yüksek olan gebelerde konjenital anomali görülme oranı artmaktadır.[43] [44]

Fruktozamin: Son iki-üç haftalık kan glukoz düzeyi hakkında bilgi vermektedir. Fruktozmin glukozillenmiş plazma protein düzeylerini göstermektedir bu nedenle plazma protein konsantrasyonundaki değişikliklerinden etkilenmektedir. Fruktozamin seviyeleri tedavide yapılan değişikliğin glisemik kontrol üzerine kısa süredeki etkisinin gözlenmesi açısından önemlidir. HbA1c ölçümlerinin doğru yapılamadığı durumlarda fruktozmin düzeylerinin takibi önerilmektedir. Yapılan birçok çalışmada HbA1c, fruktozamin ve maternal kan glukoz seviyeleri ile makrozomi arasında yakın bir ilişki olduğu izlenmiştir.[45, 46]

C-peptid düzeyi: Vücuttaki endojen insülin miktarını gösterir. Rutin bakılmasına gerek yoktur. Diyabetik hastaların otoimmun formların ayrılmasında ve insülin tedavi protokolüne geçilmesinde kullanılır. [47]

2.8. Gestasyonel Diyabetle İlişkili Komplikasyonlar

Diyabet gebelikte birçok ciddi maternal ve fetal komplikasyona yol açmaktadır. Pre-gestasyonel ya da gestasyonel diyabet tanısı almış hastalarda perinatal morbidite ve mortalite oranı sağlıklı gebelere göre daha yüksektir.[48] GDM taramasındaki asıl amaç tanının erken dönemde konup karşılaşılabilecek maternal ve fetal komplikasyonların önüne geçmektir.[5] Gestasyonel diyabette perinatal risk artışına sebep olan etmen maternal kan glukoz seviyesidir.[49]

Aşikar diyabette komplikasyonların kontrolü bir dereceye kadar glisemik kontrol ile sağlanabilmekte olup asıl sorun altta yatan kardiyovasküler veya böbrek hastalığının derecesiyle ilişkilidir. Gestasyonel diyabette ise gelişebilecek komplikasyonların asıl etkeni maternal kan glukoz seviyesidir. Kan glukoz seviyesi kontrolü ile komplikasyon ihtimali azaltılabilmektedir. 2008 HAPO çalışmasındaki verilere göre GDM'li hastalarda görülen komplikasyonlar maternal kan glukoz seviyesi ve HbA1c değerleriyle orantılı olarak izlenmiştir. [50, 51]

2.8.1.Fetal Komplikasyonlar

Erken Gebelik Kayıpları: Yapılan çalışmalarda kan glukoz regülasyonunun iyi olmadığı gebelerde erken gebelik kayıplarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte gebelik öncesi iyi glisemik kontrol var ise abortus riski normal popülasyona benzer oranlarda görülmüştür. Gebelik başında açlık glukoz düzeyleri 120'nin üzerinde persiste eden hastalarda ve HbA1c düzeyi 12'nin üzerinde olan diyabetik gebelerde abortus riski artmıştır.[52]

Erken Doğum: Preterm doğum 37 haftadan önce doğum olarak tamımlanmaktadır.[53] Birçok çalışma diyabetin erken doğum için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Tip 1 diyabette preterm doğumlar çok daha sık görülmektedir.[53-55] Tip 1 diyabetli gebeler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre erken doğum oranı diyabetik olmayan gebeler ile karşılaştırıldığında 3,8 kat fazla bulunmuştur[56] ve erken doğumlarda perinatal mortalite riski de artmaktadır.[57] Erken doğum tehditinde tokoliz amaçlı kalsiyum kanal blokeri veya magnezyum sülfat kullanılması tercih edilmeli, ß-mimetik ajanlar hiperglisemiye sebep olabileceğinden tercih edilmemelidir.

Makrozomi: Makrozomi bebek doğum ağırlığının 4000gr üzeri olması olarak kabul edilmektedir.[58] Diyabetik gebelerde makrozomi oranı diyabetik olmayan gebelere göre artmıştır. Yapılan çalışmalarda diyabetik olmayan gebelerde makrozomi insidansı %10 iken GDM'li gebelerde %16-29 olarak saptanmıştır.[59]

Makrozomi kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir, yüksek maternal glukoz düzeyi gebeliğin ikinci yarısından itibaren fetal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Fetal hiperinsülinemi ise kalp, kas, yağ dokusu, adrenal glandlar ve pankreas gibi insüline duyarlı organlarda hipertrofi ve hiperplaziye neden olmaktadır. İnsülin

bağımlı olmayan beyin, böbrek ve femur boynunda aynı etki görülmez.[60]

Diyabetik annelerin makrozomili bebeklerimde omuzlarda ve gövdede yağ birikimi olmaktadır ve bu da omuz distosisi, brakial pleksus hasarlanmaları, operatif doğum, klavikula kırığı gibi durumların görülme oranını arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada GDM'li hastalarda iyi glisemik kontrol sağlanmış, fetal ağırlık normal sınırlarda olsa bile sağlıklı gebelerele karşılaştırıldığında sezaryen oranlarının arttığı tespit edilmiştir.[58] Makrozomik bebeklerde ilerleyen yaşlarda diyabete ve metabolik sendroma daha sık rastlanmaktadır.[61]

Malformasyonlar: Tip 1 diyabetik gebelerde majör malformasyon oranı artmıştır. Bu malformasyonlar içerisinde en sık görülen kardiyovasküler malformasyonlardır. Kaudal regresyon diyabetle ilişkili olup nadir görülen bir anomalidir.

Polihidroamnios: diyabetik gebelerde sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında polihidroamnios insidansının artığı gösterilmiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinemese de fetal hipergliseminin neden olduğu fetal poliüri ve fetal glukozüri sonucu amniyotik sıvının glukoz konsantrasyonunun artması sonucu olabileceği düşünülmektedir.[62] Yapılan bir çalışmada diyabetik gebelerde amniyotik sıvı miktarının %18 arttığı gösterilmiştir.[63] Makrozomide olduğu gibi polihidroamniosta da kötü glisemik kontolün etkili olduğu düşünülmektedir.

İntrauterin fetal exitus: Aşikar diyabeti olan gebelerde fetal ölüm oranı 3-4 kat daha fazladır. Aşikar diyabet ve hipertansiyonu olan gebelerde ise bu oran 8 kat artmaktadır.[64] Fetal ölümlerin kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup sebebi net olarak açıklanamamaktadır. İlerlemiş diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar sonucu uteroplasental yetmezlik geliştiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte maternal laktik asit düzeyinin artmış olması, fetal kan pH'ının düşük olması ve tüm bunlara bağlı oksijen ve metabolitlerin taşınmasındaki sorunların fetal ölüme sebep olabileceği düşünülmektedir.

2.8.2.Maternal Komplikasyonlar

Diyabetik gebelerde hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnios ve obezite daha sık görülmektedir. Preeklampsi en sık morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyondur. Preeklampsi için diğer risk faktörleri; hipertansiyon, mikroalbuminüri, renal bozukluklar ve obezitedir. GDM'si olan gebelere sık tansiyon takibi yapılmalı ve preeklampsi bulguları (baş ağrısı, görme bulanıklığı, epigastrik hassasiyet, pretibial ödem) açısından hastalar detaylıca bilgilendirilmelidir.[65] Yapılan bir çalışmada GDM'si olanlarda preeklampsi sıklığı %20, kontrol grubunda ise %11 olarak saptanmıştır.[66]

Pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda preeklapmsi riski 3-4 kat artmaktadır, buna eşlik eden kronik hipertansiyon varlığında ise 12 risk kat artmaktadır.[64] Çalışmalar sonucunda HbA1c düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında ilişki bulunmuştur ve bu da preeklamsinin glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[67]

Tüm bu komplikasyonların yanı sıra diyabetik nöropati, retinopati, nefropati ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla karşılaşılma ihtimali mevcuttur. Sağlıklı gebelerde de olabilen glikozüri diyabetik gebelerde daha fazladır bununla birlikte idrar retansiyonu da olması bakteriyel kolonizasyon için uygun ortam sağlamaktadır. Bu nedenle asemptomatik de olsa bakteriüri saptanan tüm gebelere idrar yolu enfeksiyonu tedavisi verilmelidir.[68]

2.8.3.Neonatal Komplikasyonlar

Doğum sonrası yeni doğanlarda hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, kardiyomyopati ve respiratuar distress sendromu gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir.[69]

Hipoglisemi; gebelik sırasında kötü glisemik kontrolün sebep olduğu fetal panreasta ß hücre hiperplazisine sekonder oluşan fetal hiperinsulinemi sonucu gelişmektedir. Maternal glukoz akışı azalınca hiperinsulinemik durum hipoglisemiye yol açmaktadır. GDM'li annelerin bebeklerinde %24 oranında hipoglisemi izlenmektedir.[70] Hipoglisemi sonucu konvulsiyon, koma ve beyin hasarı gelişme riski olması nedenle bu durumun erken tespiti ve tedavisi sekel gelişme ihtimalini en

aza indirecektir.

Hipokalsemi diyabetik anne bebeklerinde görülen bir diğer komplikasyon olup iyi maternal glisemik kontolle görülme riski azalmaktadır. Sağlıklı gebelere kıyasla hiperbilirubinemi, polisitemi ve hipertrofik kardiyomyopati diyabetik anne bebeklerinde daha sık görülmektedir.

Diyabetik anne bebeklerinde RDS (Respiratuar distress sendromu) görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünülmekte idi fakat 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre çalışmaya katılan 19399 yeni doğanda diyabetik anne bebeklerinde RDS riskinin arttığı kanıtlanamamıştır.[71] RDS'nin diyabetin etkisinden çok doğum haftası ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

GDM açısından risk faktörleri olan gebelere uygun zamanda tarama testleri yapılmalı ve tanı en erken zamanda konmalıdır. Bu hastalar tüm gebelik süresince yakın izlemde olmalı üçüncü trimesterın başında OGTT yapılmalıdır. Hastalara kan glukoz seviyesinin kontrolü ve bunun önemi anlatılmalı, bu konu hakkında eğitimler verilmelidir.[65]

2.9. Gestasyonel Diyabetin Yönetimi

GDM tanısının konmuş olması maternal ve fetal morbiditeyi azaltmak açısından çok önemlidir. GDM tanısı olan hastalarda prenatal vizit miktarı daha fazladır. *Hartling ve ark*. [72] yaptıkları bir metaanalizde tedavi sonrasında GDM'li hastalarda preeklampsi, distosi, makrozomi risklerinin azaldığını görmüşlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda sezaryen oranı, doğum indüksiyonu, doğum travmaları, SGA doğum, yenidoğan hipoglisemisi, hipebilirubinemi, respiratuar problemler ve doğum sonrası yoğunbakım ihtiyaç süresi gibi parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.[72]

Maternal obezitenin gebelikte aşırı kilo alımına kıyasla fetal gelişim üzerine etkileri daha fazladır.[73] HAPO çalışmasında maternal obezite, diyabetten bağımsız olarak makrozomi ve sezaryan oranlarını, preeklampsi riskini ve yenidoğan yağ dokusudaki artış miktarını arttırmaktadır. Obezite ve diyabet birlikteliği var ise makrozomi gelişme riski daha da artmaktadır.[74] Bu risklerden ötürü gebelik öncesi obezite kontrolü, gebelikte GDM tanısının konup uygun tedavisinin yapılması

karşılaşılabilecek komplikasyonlarda azalma sağlayacaktır. *Crowther ve ark.* [75] yaptıkları bir çalışmada omuz distosisi, brachial plexus hasarı, fraktür içeren doğum travması ve perinatal ölüm oranlarının GDM tedavisi ile azaldığını göstermiştir. Bu çalışmaya göre tedavi gören GDM'li gebeler ile görmeyenler karşılaştırıldığında preeklampsi, LGA bebek ve makrozomik bebek oranları daha düşük seviyede izlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda GDM'li gebelerde tedavi uygun diyet programının belirlenmesi ve egzersiz ile başlamakta olup yeterli kontrol sağlanamazsa medikal tedaviye geçilmesi şeklinde planlanmıştır.

GDM'li hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede kan şekeri takibi önemlidir. Bu takibin ne sıklıkla yapılacağı konusunda kesin bir kanı olmamakla birlikte kan şekeri diyet ile regüle ise takip sıklığı azaltılabilmektedir. Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalara başlanacak medikal tedaviye göre kan şekeri takip planı çizilmelidir. Gebelikte insülin direnci artar ve tokluk hiperglisemisi oluşur, bu sebeple insülin tedavisine başlarken sadece açlık kan şekeri değerleri değerlendirilmemelidir.[76]

ADA ve ACOG tarafından makrozomi riskini azaltmak için önerilen hedef kan şekeri değerleri şu şekildedir; AKŞ<95mg/dL(5,3mmol/L), 1. saat TKŞ<140mg/dL(7,8mmol/L), 2. saat <120mg/dL(6,7mmol/L) [77, 78]

HAPO çalışmasında hastalar AKŞ değerlerine göre karşılaştırılmış ve AKŞ değerleri 100-105mg/dL seviyelerinde olan hastalarda 75mg/dL seviyesinde olan hastalara göre makrozomi gelişme riskinin 5 kat daha fazla olduğu izlenmiştir.

Diyet: ACOG'un 2013 gestasyonel diyabet rehberine göre[29] GDM'li gebelerde diyet danışmanlığının faydalı olduğunu göstermişlerdir. ADA kişiye özgü boy ve kilo ölçümlerine göre beslenme danışmanlığı alınmasını ve obez olmayan gebeler için gebelik öncesi vücut ağırlığına göre ortalama 30kcal/kg/gün olacak şekilde bir beslenme programı önermektedir.[79]

Egzersiz: Fiziksel aktivitenin gebelikte gestasyonel diyabet riskini azattığını *Dempsey ve ark.* [80] 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada göstermiştir. Gestasyonel diyabetli obez hastalarda güç egzersizleri ile birlikte insülin ihtiyacının azaltığını tespit edilmiştir. [81, 82]

Çalışmalar göstermiştir ki Carpenter-Coustan veya NDDG kriterlerine göre GDM tanısı alan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile %70-85 oranında kan şekeri regülasyonu sağlanabilmektedir. Bu oranın IADPSG kriterleri kullanılması halinde daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir.[83]

Fiziksel aktivite ile kaslarda diğer dokularda insülin duyarlılığı artmaktadır. Egzersiz ile birlikte kan glukoz seviyeleri düşürülebilmekte ve insülin ihtiyacı azaltılabilmektedir.[84, 85]

GDM'li hastalarda diyet ve egzersiz ile istenilen kan glukoz seviyesine ulaşılamazsa farmakolojik tedavinin en kısa zamanda başlanması gerekmektedir. Hastaya diyet başlanmış ve bir hafta geçmesine rağmen iki ya da daha fazla değerde yükseklik izlenmişse farmakolojik tedaviye başlama ihtiyacı artmaktadır.[86]

Oral antidiyabetik ilaçlar: GDM tedavisinde gliburid ve metformin kullanımı konusunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır fakat bu çalışmalar arasında tutarsızlık olup ilaçların uzun dönem etkiler hakkında net bilgi yoktur. Bu nedenle bu ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından kabul görmemektedir. ACOG bu tedavi protokolünü uygun görmektedir fakat ADA kabul etmemekte ve diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalara insulin tedavisi önermektedir.[87, 88]

Gliburidin neonatal hipoglisemiye ve konjenital anomaliye yol açmaması nedeniyle GDM'li hastalarda güvenle kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.[89, 90] Yapılan bir çalışmada diyetle kontol edilemeyen GDM hastalarında gliburid tedavisinin insulin tedavisi ile benzer etkinlikte olduğu ve ciddi bir yan etki izlenmediği bildirilmiştir.[89] Yapılan bir randomize çalışmada gliburid kullanan gebelerde insüline kıyasla maternal hipoglisemi sıklığının daha fazla olduğu izlenmiştir.[91] *Cheng ve ark.* [92] yaptıları bir çalışmada gliburid tedavisi gören hastalarda makrozomi ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının insülin tedavisi alan hastalara göre daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Gliburidin plasental geçişi ile ilgili çelişkiler mevcut olsa da kord kanına maternal kandaki düzeyin %70 kadar geçtiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[93] gliburidin konjenital anomali riskini arttırdığı gösterilememiş olsa da uzun dönem etkileri hakkında yeterli çalışma yoktur.

Maternal ve fetal sonuçların karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda

metforminin standart diyabet tedavisi olan insüline etkili bir alternatif olduğu gösterilmiştir.[94-96] Gebelikte metfomin kullanımının uzun dönem etkileri ile ilgili yeterli veri olmadığından çocukluk döneminde ortaya çıkabilecek etkiler açısından endişe duyulmaktadır.[97] İnsülinin aksine metforminin plasental geçişi mevcuttur. Bu da insülinde görülmeyen etkilerin görülmesi konusunda endişe yaratmaktadır.[97] bugüne kadar yapılan çoğu çalışmada gebelikte metformin veya insülin kullanan hastaların bebeklerinin 2 yaşına kadar ki uzun dönem sonuçları incelenmiştir. 2018 yılında ise 7-9 yaşlarındaki çocukları inceleren bir çalışma yapılmıştır.[98-102] Bu çalışmalar gebelikte metformin veya insülin kullanan hastaların çocuklarında büyüme ve nörolojik gelişim açısından klinik bir farklılık olmadığını göstermiş olsa da küçük örneklem oldukları ve orijinal randomize popülasyondan takip kaybı olması nedeniyle sınırlı çalışmalar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle de klinisyenler metforminin uzun dönem sonuçları hakkında endişe duymaya devam etmektedirler.

İnsülin: Gestasyonel diyabetli gebelerde diyet ve egzersize rağmen kan şekeri regülasyonu sağlanamamış ise ADA ve ACOG insülin tedavisine geçilmesini önermektedir.[103, 104] Hem ADA hem de ACOG diyetle tedavi edilemeyen GDM olgularında ilk medikal tedavi seçeneğinin insülin olması gerektiği görüşündedir.[105] Fakat 2008'de yapılan bir çalışmada hangi eşik değerlerde insülin başlanması gerektiğine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır.[106] İnsülinin molekül ağırlığı plasentaya geçemeyecek büyüklüktedir ve bu fetusu etkilemeden iyi bir maternal kan şekeri kontrolü sağlar. Hem ACOG hem de Endokrin Derneği GDM'li gebelerde tedavi amacıyla NPH insülin kullanımını önermektedir fakat ADA bu konuda görüş bildirmemektedir.[105]

Tablo 2.6: Gestasyonel Diyabette Hedef Kan Şekeri Değerleri

Kılavuz	AKŞ (mg/dL)	1. saat TKŞ (mg/dL)	2. saat TKŞ (mg/dL)
ACOG	≤ 95	≤ 140	≤ 120
ADA	≤ 95	≤ 140	≤ 120
Endokrin Derneği	≤ 95*	≤ 140	≤ 120
NICE	≤ 95	≤ 140	≤ 115

*Endokrin derneği hipoglisemiye sebep olmadan ulaşılabiliyorsa ≤90mg/dL AKŞ değerini hedef olarak önermektedir.

NICE:National Institute for Health and Care Excellence

Kan şekeri seviyeleri AKŞ≥95mg/dL, 1. saat TKŞ≥140mg/dL, 2. saat TKŞ≥120mg/dL ise tedaviye insülin eklenmesi önerilmektedir.[107-109] ADA ve ACOG makrozomi riskini azaltmak için açlık kan şekeri değerlerinin 95 mg/dL'nin altında ve tokluk kan şekeri değerlerinin 1 saatte 140 mg/dL'nin veya 2 saatte 120 mg/dL'nin altında olmasını önermektedir.[110]

Açlık kan glukoz değeri yükseklikleri için insülin tedavisi başlanacaksa NPH gibi orta etkili bir insülin 0,2 IU/kg dozu ile tedaviye başlanmalı ve gece yatmadan önce uygulanmalıdır. Tokluk kan glukoz değeri yükseklikleri mevcutsa tedaviye insülin aspart veya insülin lispro gibi hızlı etkili insülinler ile başlanmalı, her öğün öncesi her 10 gr karbonhidrat için 1,5 IU insülin olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Hem açlık hem tokluk kan glukoz değerleri yüksek ise orta ve uzun etkili insülinlerin kısa etkili insülinler ile kombinasyon şeklinde kullanılması önerilmektedir. Tedaviye başlarken toplam insülin dozu 18. gebelik haftasına kadar 0,7 IU/kg, 18-26 haftalar arası 0,8 IU/kg, 26-36 haftalar arası 0,9 IU/kg ve 36. haftadan sonra 1,0 IU/kg olacak şekilde doz ayarlaması önerilmektedir.[111] Obez hastalarda ise başlangıç dozu 1,5-2,0 IU/kg dozuna kadar çıkılabilir. Tedaviye

başlandıktan sonra kan glukoz seviyelerine göre insülin dozları ayarlanmalıdır. NPH orta ve uzun etkili insülin olarak yaygın kullanıma sahiptir. Son yıllarda insülin glarjin ve insülin detemir de uzun etkili kullanmda tercih edilmektedir fakat bu iki insülin tipinin de gebelikte kullanımı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Tip 1 diyabetik hastalarda yapılan bir çalışma ile insülin detemirin gebelik kategorisi FDA tarafından B grubu olarak kabul edilmiştir.[112] İnsülin glargin için de yapılan in vitro çalışmalar plasentadan geçmediğini göstermiştir. Her iki ilaç da gebelikte güvenle kullanılabilmektedir. İnsülin aspart ve insülin lispro gibi insülin analogları plasentadan geçmedikleri için kısa etkili insülin olarak kullanılmaktadır.

2.10. Antenatal Takip Ve Doğumun Zamanlaması

ACOG kılavuzuna göre pregestasyonel diyabetli gebelere antenatal tarama yapılmalıdır. Pregestasyonel diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrol olması halinde fetal anomali ve fetal ölüm riski artmaktadır. Pregestasyonel diyabette gestasyonel diyebete göre fetal anomali insidansı daha fazladır, çünkü GDM organogenez tamamlandıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Kötü glisemik kontrolü olan ya da oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülin ile takip edilmekte olan diyabetik gebelere 32. Haftadan itibaren haftada iki kez non-stres test (NST) ve amniyotik sıvı ölçümlerini içeren fetal takip önerilmektedir. GDM'li hastalar için obetetrik yönetim şeklini belirlemek için yeterli sayıda randomize kontollü çalışma bulunmamaktadır. Antenatal hangi testlerin yapılacağı ve bu testlerin sıklıkları yerel pratiğe göre belirlenmelidir. Bazı çalışmalarda insülin ya da oral antidiyabetik ilaç kullanımı olan (A_2GDM) veya kötü glisemik kontrolü olan gestasyonel diyabetli hastalarda fetal ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubunun yönetiminde pregestasyonel diyabet gibi yaklaşım önerilmektedir. A_1GDM ve iyi glisemik kontrolü olan hastalarda ise ölü doğum oranlarında bir artış gösterilmemiştir. Bu hastalarda antenatal testler gerekli olmayabileceği veya testlere A_2GDM olan hastalara göre daha geç başlanabileceği düşünülmektedir.

ACOG'a göre kan glukoz seviyeleri regüle seyreden ve ek bir komplikasyonu bulunmayan gebelerde miada kadar beklenilmesi gerekmektedir. ACOG, GDM dahil tüm diyabetik gebelerde terme yakın dönemde(38. haftanın bitiminden sonra) doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir.[113] ADA gebeliğin 38. haftanın sonrasına uzamasının fetal makrozomi riskini arttıracağı ve sezaryen oranlarını

azaltmaycağı görüşünde olup doğumun 38.haftada gerçekleştirilmesini önermektedir.[114] Yapılan iki çalışmada insülin kullanan GDM'li gebelerde 38-39 haftalar arasında eylem indüksiyonu ile sezaryen oranlarında artış olmadan omuz distosisi oranlarının azaltılabileceği ortaya konmuştur.[115, 116] *Alberico ve ark.* [117] 2017 yılında yaptığı *GINEXMAL* isimli bir çalışmada sadece gestasyonel diyabeti olan hastalar 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonu ve 41. gebelik haftasına kadar spontan izlem olacak şekilde iki grupta karşılaştırılmıştır. Doğum indüksiyon yapılan grupta hiperbilirubinemi daha sık görülmüş olup sezaryen oranlarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. *Lurie ve ark.* [115] yaptıkları bir çalışmada insülin kullanımı olan GDM'li gebelerde spontan takip edilenler ile 38-39. haftalarda indüklenen gebeleri karşılaştırmışlardır. makrozomi ve sezaryen oranlarından anlamlı bir fark izlenmemitir fakat spontan izlenen grupta omuz distosisi %10 oranında görülmüş iken indüklenen grupta %1,4 oranında görülmüştür. *Melamed ve ark.* [118] yaptıkları bir çalışmada GDM'li gebelerin 40. gebelik haftasından indüklenmesinin sezaryen oranlarını azalttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre 38. gebelik haftasından doğum planlanması fetal ve neonatal mortalite oranını azaltmaktadır fakat bu veriler büyük randomize çalışmalarda doğrulanmamıştır. Yapılan çalışmalar göz önüne alınarak ACOG A_1GDM'li hastalarda doğumun $39^{0/7}$ hafta ile $40^{6/7}$ arası olmasını, A_2GDM'li hastalarda ise $39^{0/7}$ hafta ile $39^{6/7}$ hafta arasında olmasını önermektedir.[119] Kan glukoz regülasyonu sağlanamayan gebeler için erken doğumu gerektirecek, glisemik kontrol seviyeleri net değildir. Kötü glisemik kontrollü hastalarda $37^{0/7}$ hafta ile $38^{6/7}$ hafta arasında doğum önerilebilmektedir fakat 37. gebelik haftasından önce doğum planı ancak hastaneye yatışa rağmen glukoz seviyeleri kontrol altına alınamayan ve antepartum testleri anormal olan gebelerde söz konusu olabilmektedir.

Diyabetli gebelerde diyabeti olmayan gebelere oranla omuz distosisi daha sık görülmektedir**.** Ultrason ölçümlerine göre hesaplanan tahmini fetal ağırlığa göre doğum travmasını azaltmak amaçlı sezaryen kararı verilebilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır. Bu ölçümler ile LGA tanısı alan bebeklerin doğumda sadece %22'si gerçekten LGA bebek olarak değerlendirilmiştir.[120] Brakial plexus yaralanmasını önlemek için EFW>4500gr olan yaklaşık 588 hastaya sezaryen ile doğum yaptırmak gerekmektedir.[121] ACOG tahmini fetal ağırlığı 4500 gramın

üzerinde olan gestasyonel diyabetli gebeler için planlı sezaryen doğumun riskleri ve faydaları hakkında bilgilendirme yapılmasını ve hastalara danışmanlık verilmesini önermektedir.

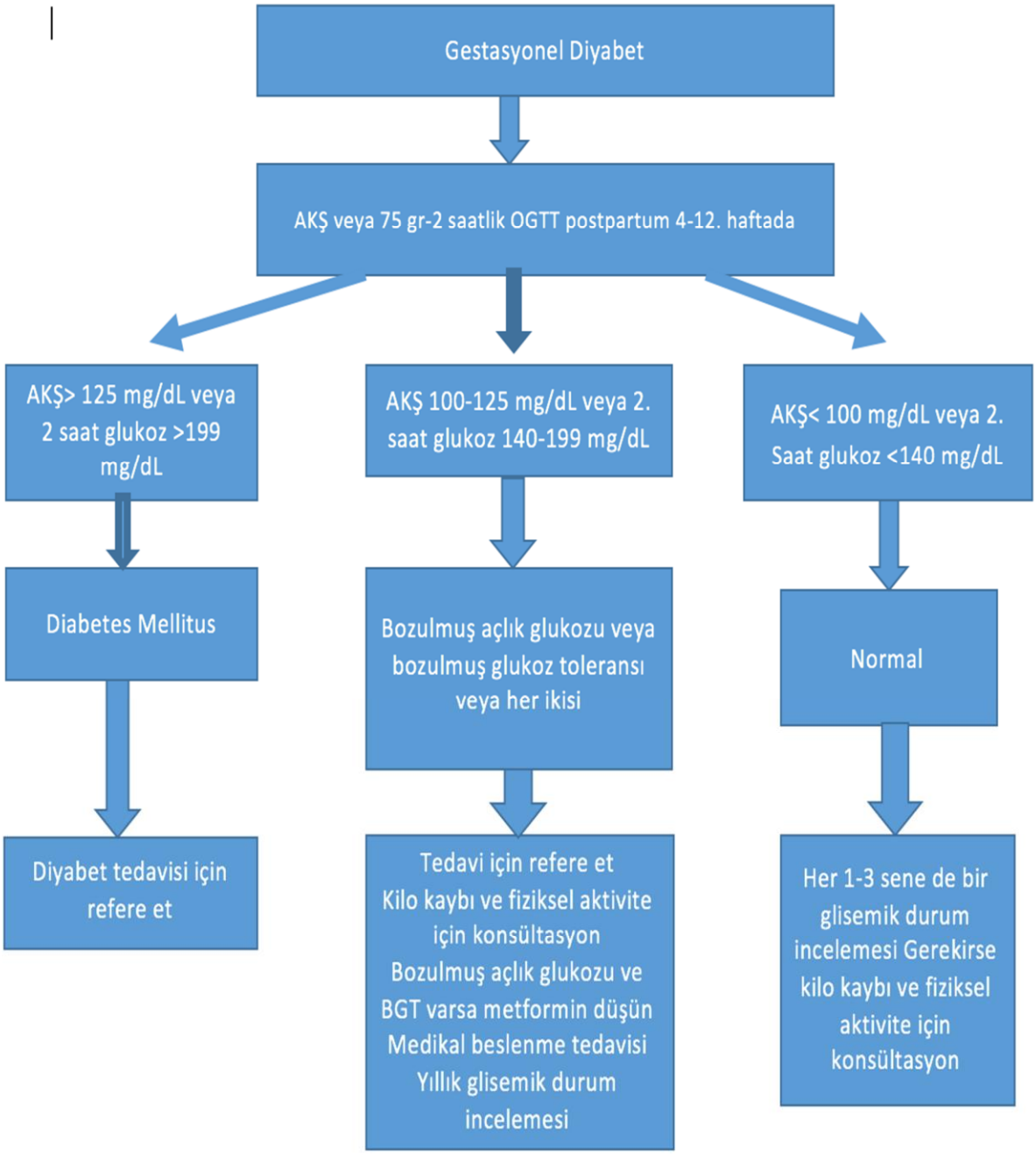
2.11. Doğum

Gestasyonel diyabetli hastalarda doğum sürecinde maternal kan glukoz değerlerinin takibi önemlidir buna rağmen intrapartum maternal hipergliseminin olumsuz etkilerine nadiren rastlanmaktadır.[122] İntrapartum maternal kan glukoz düzeylerinin takibinde asıl amaç doğum sonrası yenidoğan hipoglisemisi gelişme riskini azaltmaktır. Gebelik süresince fetal pankreasta maternal hiperglisemi nedenli hiperplazi gelişir. Bu nedenle doğum sonrası bebekte hipoglisemi görülebilmektedir. Oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanan hastalarda doğum sürecinde kan şekeri regülasyonu için insülin ihtiyacı olacaktır. Doğum sırasında optimal kan glukoz değerleri için bir görüş birliği yoktur. Endokrin derneği hedef değerlerin 72-126 mg/dL aralığında olmasını önermektedir.[123] 2 saat aralıklarla kan glukoz düzeyinin takibi ve 120 mg/dL seviyelerinde ise insülin başlanması önerilmektedir. Doğum şekli sezaryen olarak planlanan hastalar oral antidiyabetik ilaçlarını ya da insülinlerini operasyondan bir gece önce almalı operasyon sabahı atlamalılardır. Doğum şeklinin vajinal ya da sezaryen olmasını belirlemede, obstetrik öykü ve en iyi EFW ölçümü tarihten daha kıymetlidir. EFW ölçümü 4500 gr'dan büyük olan hastalarda, doğumun ikinci evresinin uzaması ya da durması sezaryene işarettir. Diyabetik gebelerde yapılan büyük çalışmalar sezaryen ile doğum oranının %30-50 civarında olduğunu göstermektedir.

2.12. Postpartum Yönetim Ve Takip

Doğum sonrası hastalar çoğu plasental hormonların etkilerinin ortadan kalkmasıyla birlikte gebelik öncesindeki glisemik duruma dönerler. Fakat hastaların yaklaşık 1/3'üne yapılan taramalar sırasında ya diyabet tanısı konmaktadır ya da hastalar da bozulmuş glukoz toleransı izlenmektedir. Bu hastaların %15-70'inde hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet gelişmektedir. Endokrin Derneği postpartum 24-72 saat kan glukoz düzeylerinin takibini önermektedir.[123] AKŞ>126 mg/dL, TKŞ>200 mg/dL ise hiperglisemi tedavisi düzenlenmelidir. AKŞ düzeyleri 126 mg/dL seviyelerinde olan hastalar için ADA postpartum 4-12 haftalar

arasında 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir, ACOG ise tüm diyabetli kadınlara önermektedir.[19, 83] Bununla birlikte hem ADA hem de ACOG hastaların tarama sonuçları normal bile olsa 1-3 yılda bir taramanın tekrarlamasını önermektedir. ACOG'un GDM'li hastaların postpartum yönetimi için yayınladığı algoritma şu şekildedir; [19](Şekil 2.1)



Şekil 2.1:ACOG Gestasyonel diyabetli hastalarda postpartum yönetim

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma, Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapmış hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları yardımı ile "retrospektif" olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışma evrenini Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapmış 606 hasta oluşturmaktadır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapmış diyabetli gebe hastaların demografik özellikleri çıkarıldı (Yaş, Gravida, Parite, Abortus, Yaşayan çocuk sayısı, Doğum tarihi, Doğum şekli, Doğumdaki gebelik haftası, APGAR skoru(1. ve 5. Dakika), Doğum ağırlığı, Amniyotik sıvı indeksi, Diyabetin tipi (Pregestasyonel diyabet/ Gestasyonel diyabet), İnsülin kullanımı, HbA1c değeri, Fruktoamin değeri, 24 saatlik idrar protein değeri, Gebelik komplikasyonları, Asetil salisilik asit kullanımı, Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı, Kan glukoz değeri regülasyonu ve Neonatal komplikasyonlar).

Hastaların kliniğe başvurusunda rutin olarak bakılan ve diyabetli gebeleri değerlendirmek için kullanılan parametreler, diyabetli gebelerin kullandığı ilaçlar ve neonatal komplikasyonlar dökümente edildi. Bu parametreler, ultrasonografi ile bakılan amniyotik sıvı indeksi ile venöz kandan bakılan HbA1c, fruktozamin; 24

saatlik idrardan bakılan protein değeri gibi laboratuvar değerlerini içermektedir.

Diyabetli gebelerin takip sürecinde insülin, asetil salisikasit, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım durumları kaydedildi.

Doğum sorasında elde edilen; doğum şekli, doğumdaki gebelik haftası, APGAR skoru(1. ve 5. Dakika), doğum ağırlığı ve neonatal komplikasyon verileri kaydedildi.

Veriler elde edildikten sonra demografik verilerin, laboratuvar değerlerinin ve verilen medikal tedavilerin tek başlarına ve kombinasyonlarının diyabetik gebelerde karşılaşılan maternal ve fetal komplikasyonlara etkileri araştırıldı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında ".sav" (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması bakımından çalışmada ek bir tetkik istenmemiş ve hasta takibi yapılmamıştır. Çalışmada herhangi bir kuruma ek yük getirecek bir işlem uygulanmamıştır.

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.11.2020 tarih ve 02 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4.BULGULAR

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapmış, yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olan 606 anne ve 622 bebeği ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 32.74±5.45, medyan (ortanca) yaş 33'tür.

Tablo 4.1: Anneye ilişkin bilgilerin dağılımları

	n	**Min-Max**	**Ort±SS**	**Medyan**
Yaş	606	18-45	32,74±5,45	33
Gravida	606	1-14	2,77±1,69	2
HbA1c	471	4,1-172	5,77±7,73	5,2
Fruktozamin	353	127-397	204,15±34,34	198
24 saatlik idrar protein (mg)	263	42-33600	460,08±2091,67	226
Doğumdaki gebelik haftası (gün)	606	25-41	36,84±2,29	37
		n	**%**	
Doğum şekli (n=606)	Vajinal doğum	160	26,4	
	C/S	446	73,6	
Amniyotik sıvı indeksi (n=622)	Anhidroamnios	4	0,6	
	Oligohidroamnios	33	5,3	
	Yeterli	542	87,1	
	Polihidroamnios	43	6,9	
Diyabetin tipi (n=606)	GDM	476	78,5	
	Pre-GDM	130	21,5	
İnsülin kullanımı (n=606)	Yok	304	50,2	
	Var	302	49,8	
ASA kullanımı (n=606)	Yok	563	92,9	
	Var	43	7,1	
DMAH kullanımı (n=606)	Yok	533	88	
	Var	73	12	
Kan glukoz değeri regülasyonu (n=397)	Regüle	230	57,9	
	Disregüle	167	42,1	

Niceliksel veriler normal dağılım göstermediği için medyan değerleri tabloda belirtilmiştir.

Gravida sayıları 1 ile 14 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.77±1.69, medyanı 2'dir. Gebelik haftası 25 ile 41 arasında değişmekte olup, ortalaması

36.84±2.29, medyanı 37 haftadır.

Annelerin HbA1c düzeyleri 4.1 ile 172 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.77±7.73, medyanı 5.2'dir. Fruktozamin düzeyleri 127 ile 397 arasında değişmekte olup, ortalaması 204.15±34.34, medyanı 198'dir. 24 saatlik idrar protein düzeyleri 42 ile 33600 arasında değişmekte olup, ortalaması 460.08±2091.67, medyanı 226'dır.

Annelerin %73.6'sının doğum şekli C/S iken, %26.4'ünün vajinal doğumdur.

Bebeklerin %87.1'inin amniyotik sıvısı yeterli iken, %6.9'unda polihidroamnios, %5.3'ünde oligohidroamnios ve %0.6'sında anhidroamnios tespit edilmiştir. %78.5'inde GDM varken, %21.5'inde Pre-GDM vardır. %49.8'i insülin, %7.1'i ASA, %12'si DMAH kullanmaktadır. %57.9'unun kan glukoz değerleri regüle iken, %42.'inin disregüledir.

Tablo 4.2: Diyabetin tipine göre anneye ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi

		GDM	Pre-GDM	
		Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**[1]p**
Yaş		32,41±5,24 (33)	33,95±6,01 (34,5)	0,004*
Gravida		2,7±1,67 (2)	3,01±1,76 (3)	0,075
HbA1c		5,7±8,95 (5,2)	5,96±1,17 (5,7)	0,000*
Fruktozamin		195,29±20,66 (194)	226,28±48,87 (212)	0,000*
24 saatlik idrar protein (mg)		491,43±2543,26 (210)	396,66±400,81 (270)	0,007*
Doğumdaki gebelik haftası		36,91±2,34 (37)	36,58±2,12 (37)	0,003*
		n (%)	**n (%)**	**p**
Doğum şekli	Vajinal doğum	139 (%29,2)	21 (%16,2)	[2]0,003*
	C/S	337 (%70,8)	109 (%83,8)	
Amniyotik sıvı indeksi	Anhidroamnios	4 (%0,8)	0 (%0)	[3]0,015*
	Oligohidroamnios	30 (%6,3)	3 (%2,3)	
	Yeterli	416 (%87,4)	111 (%85,4)	
	Polihidroamnios	26 (%5,5)	16 (%12,3)	
İnsülin kullanımı	Yok	282 (%59,2)	22 (%16,9)	[2]0,000*
	Var	194 (%40,8)	108 (%83,1)	
ASA kullanımı	Yok	455 (%95,6)	108 (%83,1)	[2]0,000*
	Var	21 (%4,4)	22 (%16,9)	
DMAH kullanımı	Yok	426 (%89,5)	107 (%82,3)	[2]0,026*
	Var	50 (%10,5)	23 (%17,7)	
Kan glukoz değeri regülasyonu	Regüle	178 (%60,5)	52 (%50,5)	[2]0,075
	Disregüle	116 (%39,5)	51 (%49,5)	

[1]Mann Whitney U Test *[2]Ki-kare test* *[3]Fisher Freeman Halton Exact test* **p<0.05*

GDM görülen annelerin yaş ortalaması, Pre-GDM grubundaki annelerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.004; p<0.05).

GDM ve Pre-GDM gruplarının gravida sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

GDM grubunun HbA1c düzeyleri, Pre-GDM grubundaki annelerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (p:0.000; p<0.05).

GDM grubunun fruktozamin düzeyleri, Pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.000; p<0.05).

GDM grubunun 24 saatlik idrar protein düzeyleri, Pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.007; p<0.05).

GDM grubunun gebelik haftası, Pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.003; p<0.05).

GDM grubunda vajinal doğum oranı (%29.2), Pre-GDM grubundan (%16.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.003; p<0.05).

Gruplar arasında amniyotik sıvı indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p:0.015; p<0.05). GDM grubunda oligohidroamnios görülme oranı (%6.3), Pre-GDM grubundan (%2.3) anlamlı şekilde yüksekken; Pre-GDM grubunda polihidroamnios oranı (%12.3), GDM grubundan (%5.5) anlamlı şekilde yüksektir.

Pre-GDM grubunda insülin kullanma oranı (%83.1), GDM grubundan (%40.8) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.000; p<0.05).

Pre-GDM grubunda ASA kullanma oranı (%16.9), GDM grubundan (%4.4) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.000; p<0.05).

Pre-GDM grubunda DMAH kullanma oranı (%17.7), GDM grubundan (%10.5) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.026; p<0.05).

GDM ve Pre-GDM gruplarının kan glukoz değeri regülasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.3: Bebeklere ilişkin bilgilerin dağılımları

	n	Min-Max	Ort±SS	Medyan
Apgar 1.dk	621	1-10	8,44±1,58	9
Apgar 5.dk	621	1-10	9,45±1,2	10
Doğum ağırlığı (gr)	622	390-4880	3013,56±693,33	3100

Niceliksel veriler normal dağılım göstermediği için medyan değerleri tabloda belirtilmiştir.

Bebeklerin 1.dk apgar skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 8.44±1.58, medyanı 9'dur. Bebeklerin 5.dk apgar skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 9.45±1.2, medyanı 10'dur. Doğum ağırlıkları 390 gr ile 4880 gr arasında değişmekte olup, ortalaması 3013.56±693.33, medyanı 3100 gramdır.

Tablo 4.4: Diyabetin tipine göre bebeklere ilişkin bilgilerin değerlendirilmesi

	GDM	Pre-GDM	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
Apgar 1.dk	8,51±1,51 (9)	8,28±1,75 (9)	0,240
Apgar 5.dk	9,47±1,17 (10)	9,39±1,28 (10)	0,952
Doğum ağırlığı (gr)	3015,7±669,54 (3100)	3117,61±707,15 (3170)	0,177

Mann Whitney U Test

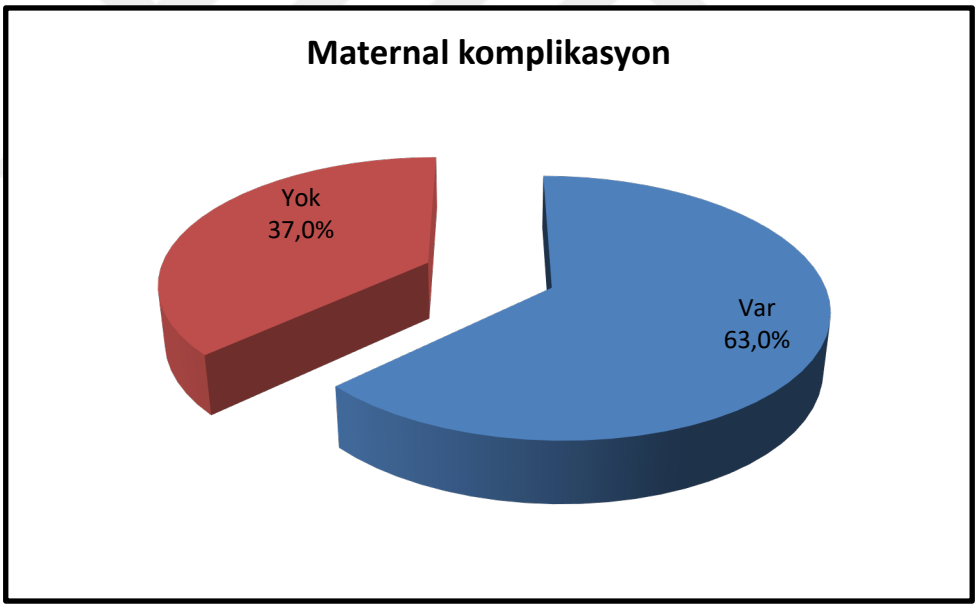
GDM ve Pre-GDM grupları arasında 1. ve 5.dakika apgar skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

GDM ve Pre-GDM grupları arasında doğum ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.5: Maternal komplikasyonlar (n=606)

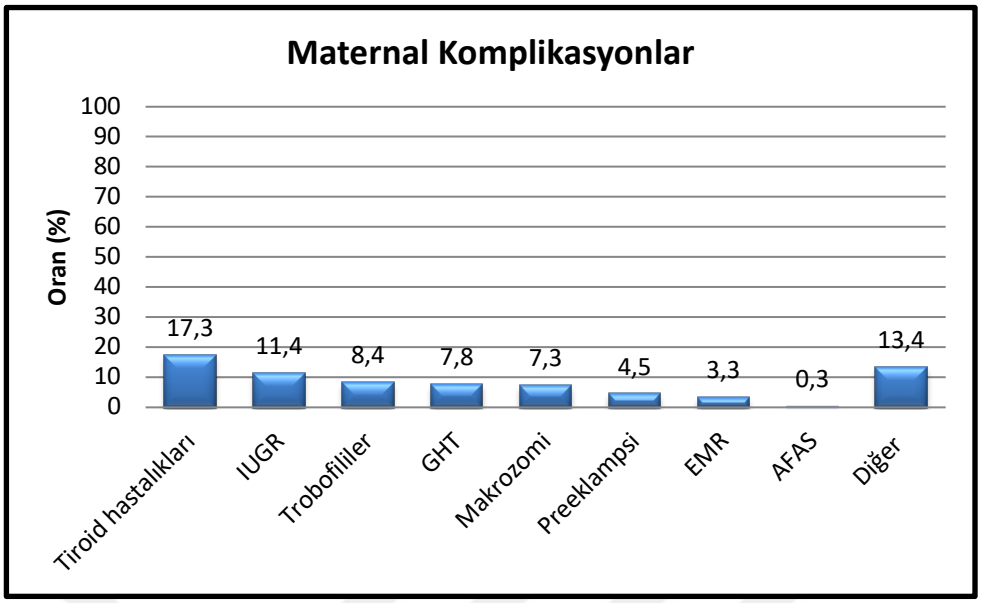
		n	%
Maternal komplikasyon varlığı	Var	382	63,0
	Yok	224	37,0
Maternal komplikasyonlar	Tiroid hastalıkları	105	17,3
	IUGR	69	11,4
	Trobofililer	51	8,4
	GHT	47	7,8
	Makrozomi	44	7,3
	Preeklampsi	27	4,5
	EMR	20	3,3
	AFAS	2	0,3
	Diğer	81	13,4

Annelerin %63'ünde maternal komplikasyon görülmüştür.



Şekil 4.1: Maternal komplikasyon görülme grafiği

Tiroid hastalıkları görülme oranı %17.3, IUGR görülme oranı %11.4, trobofililer oranı %8.4, GHT oranı %7.8, makrozomi oranı %7.3, preeklampsi oranı %4.5, EMR oranı %3.3, AFAS oranı %0.3 ve diğer maternal komplikasyonların görülme oranı %13.4'tür.

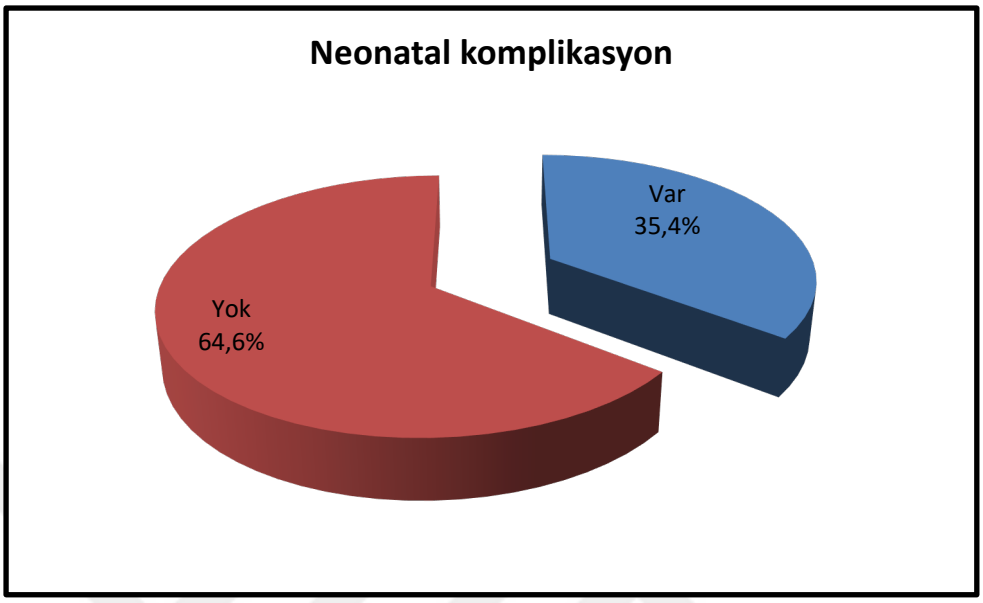


Şekil 4.2: Maternal komplikasyonlar grafiği

Tablo 4.6: Neonatal komplikasyonlar (n=622)

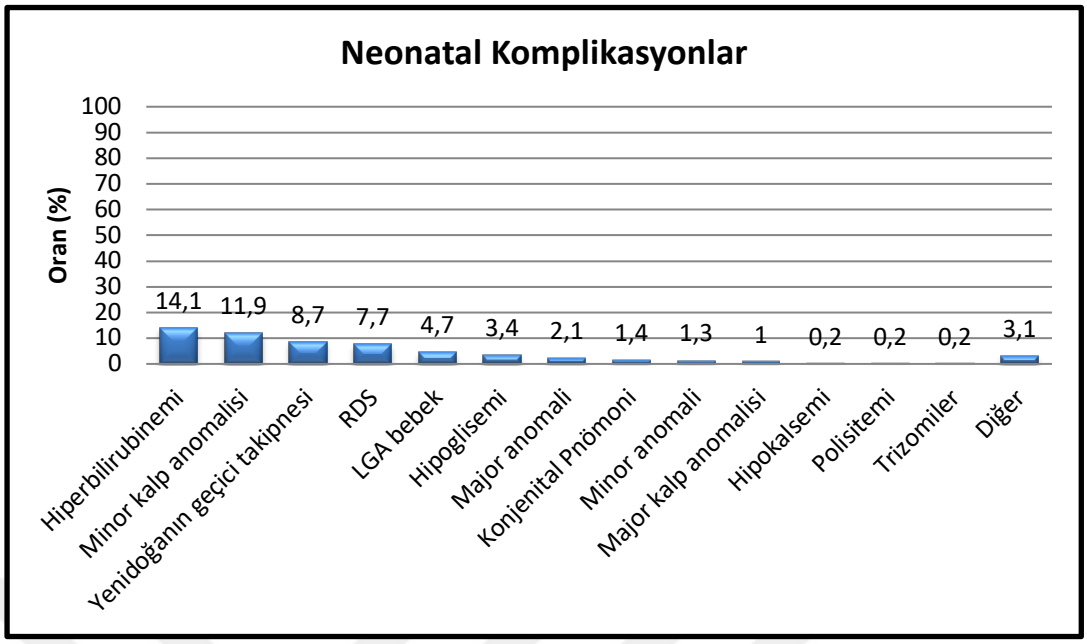
		n	%
Neonatal komplikasyon varlığı	Yok	402	64,6
	Var	220	35,4
Neonatal mortalite	Yok	618	99,4
	Var	4	0,6
Neonatal komplikasyonlar	Hiperbilirubinemi	88	14,1
	Minor kalp anomalisi	74	11,9
	Yenidoğanın geçici takipnesi	54	8,7
	RDS	48	7,7
	LGA bebek	29	4,7
	Hipoglisemi	21	3,4
	Major anomali	13	2,1
	Konjenital Pnömoni	9	1,4
	Minor anomali	8	1,3
	Major kalp anomalisi	6	1
	Hipokalsemi	1	0,2
	Polisitemi	1	0,2
	Trizomiler	1	0,2
	Diğer	19	3,1

Bebeklerin %35.4'ünde neonatal komplikasyon tespit edilmiştir. 4 bebekte (%0.6) neonatal mortalite görülmüştür.



Şekil 4.3: Neonatal komplikasyon görülme grafiği

Bebeklerin %14.1'inde hiperbilirubinemi, %11.9'unda minör kalp anomalisi(PDA, ASD, VSD, PFO, septum hipertrofisi, ventriküler hipertrofi, TY), %8.7'sinde yenidoğanın geçici takipnesi, %7.7'sinde RDS, %4.7'sinde LGA bebek, %3.4'ünde hipoglisemi, %2.1'inde majör anomali (omfalosel, periventriküler lökomalazi, diafragma hernisi, mikrosefali, corpus callosum agenezisi, volvulus, multikistik displastik böbrek, duodenal atrezi, meningomyelosel, mesane ekstrofisi, ensefalosel, bilier atrezi), %1.4'ünde konjenital pnömoni, %1.3'ünde minör anomali (inmemiş testis, PUV, hidronefroz, pes equinovarus, koanal atrezi, hipospadias), %1'inde majör kalp anomalisi (BAT, Fallot tetralojisi, DORV, Sol kalp hipoplazisi, AORT hipoplazisi), %0.2'inde hipokalsemi, %0.2'sinde polisitemi, %0.2'sinde trizomiler ve %3.1'inde diğer neonatal komplikasyonlar tespit edilmiştir.



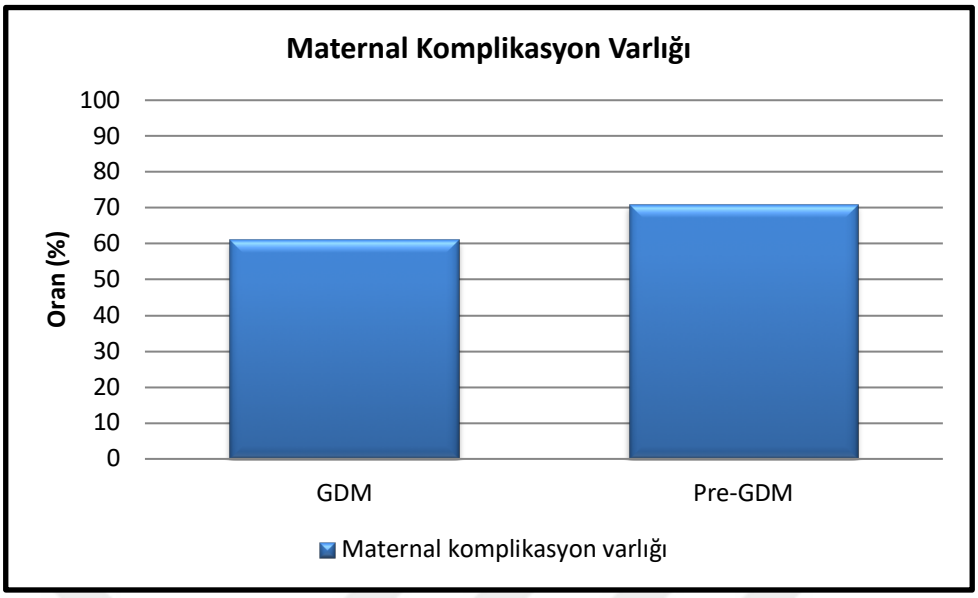
Şekil 4.4: Neonatal komplikasyonlar grafiği

Tablo 4.7: Diyabetin tipine göre maternal komplikasyonların değerlendirilmesi

		Diyabetin Tipi		
		GDM	Pre-GDM	
		n (%)	n (%)	p
Maternal komplikasyon varlığı	Yok	186 (%39,1)	38 (%29,2)	[1]0,039*
	Var	290 (%60,9)	92 (%70,8)	
Maternal komplikasyonlar	Tiroid hastalıkları	71 (%14,9)	34 (%26,2)	[1]0,003*
	IUGR	60 (%12,6)	9 (%6,9)	[2]0,099
	Trombofililer	39 (%8,2)	12 (%9,2)	[2]0,842
	GHT	39 (%8,2)	8 (%6,2)	[2]0,558
	Makrozomi	31 (%6,5)	13 (%10)	[2]0,243
	Preeklampsi	19 (%4)	8 (%6,2)	[2]0,413
	EMR	15 (%3,2)	5 (%3,8)	[3]0,781
	AFAS	1 (%0,2)	1 (%0,8)	[3]0,383
	Diğer	56 (%11,8)	25 (%19,2)	[1]0,027*

[1]Ki-kare test *[2]Continuity (yates) düzeltmesi* *[3]Fisher's Exact test* **p<0.05*

Pre-GDM grubunda maternal komplikasyon görülme oranı (%70.8), GDM grubundan (%60.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.039; p<0.05).

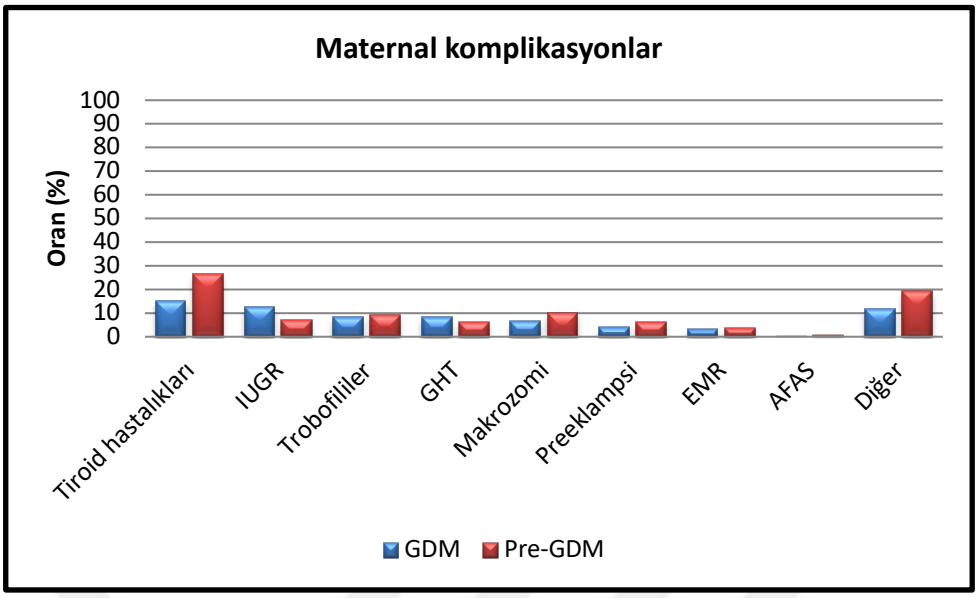


Şekil 4.5: Diyabetin tipine göre maternal komplikasyon görülme oranı grafiği

Pre-GDM grubunda tiroid hastalıkları görülme oranı (%26.2), GDM grubundan (%14.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.039; p<0.05).

Pre-GDM grubunda diğer maternal komplikasyonların görülme oranı (%19.2), GDM grubundan (%11.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.027; p<0.05).

GDM ve pre-GDM olan olgular arasında IUGR, trombofililer, GHT, makrozomi, preeklampsi, EMR ve AFAS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



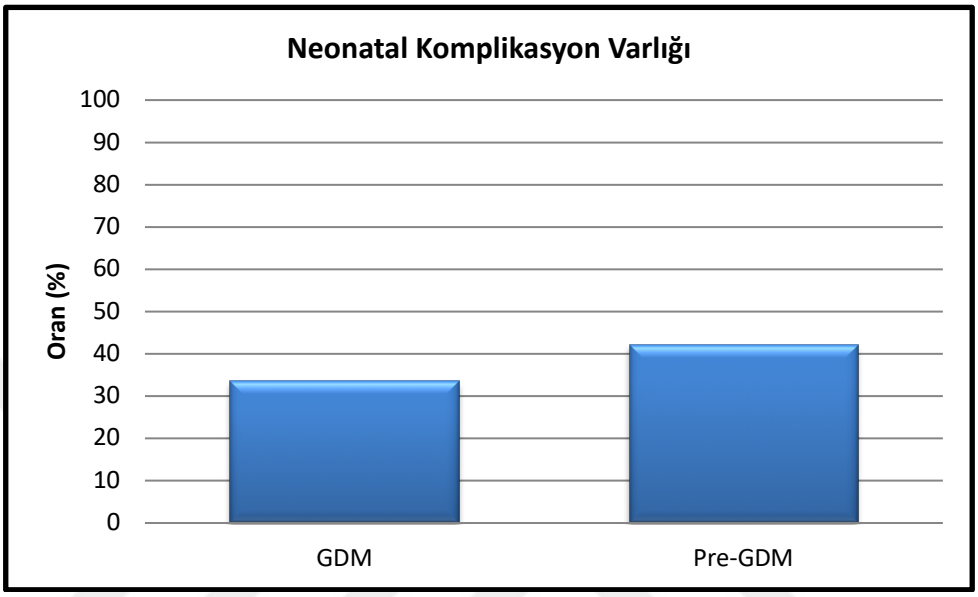
Şekil 4.6: Diyabetin tipine göre maternal komplikasyonlar grafiği

Tablo 4.8: Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyonların değerlendirilmesi

		Diyabetin Tipi		
		GDM	Pre-GDM	
		n (%)	n (%)	p
Neonatal komplikasyon varlığı	Yok	324 (%66,5)	77 (%57,9)	[1]0,067
	Var	164 (%33,5)	56 (%42,1)	
Neonatal Exitus	Yok	486 (%99,4)	132 (%99,2)	[2]1,000
	Var	3 (%0,6)	1 (%0,8)	
Neonatal komplikasyonlar	Hiperbilirubinemi	67 (%13,7)	21 (%15,8)	[1]0,540
	Minor kalp anomalisi	48 (%9,8)	26 (%19,5)	[1]0,002*
	Yenidoğanın geçici takipnesi	41 (%8,4)	13 (%9,8)	[3]0,741
	RDS	35 (%7,2)	13 (%9,8)	[3]0,416
	LGA bebek	19 (%3,9)	10 (%7,5)	[3]0,126
	Hipoglisemi	17 (%3,5)	4 (%3,0)	[2]1,000
	Major anomali	11 (%2,2)	2 (%1,5)	[2]0,745
	Konjenital Pnömoni	8 (%1,6)	1 (%0,8)	[2]0,692
	Minor anomali	7 (%1,4)	1 (%0,8)	[2]1,000
	Major kalp anomalisi	4 (%0,8)	2 (%1,5)	[2]0,613
	Hipokalsemi	0 (%0)	1 (%0,8)	[2]0,214
	Polisitemi	1 (%0,2)	0 (%0)	[2]1,000
	Trizomiler	1 (%0,2)	0 (%0)	[2]1,000
	Diğer neonatal komplikasyonlar	14 (%2,9)	5 (%3,8)	[2]0,574

*[1]Ki-kare test [2]Fisher's Exact Test [3]Continuity (yates) düzeltmesi *p<0.05*

GDM olan olgularda neonatal komplikasyon görülme oranı %33.5, Pre-GDM olan olgularda %42.1 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



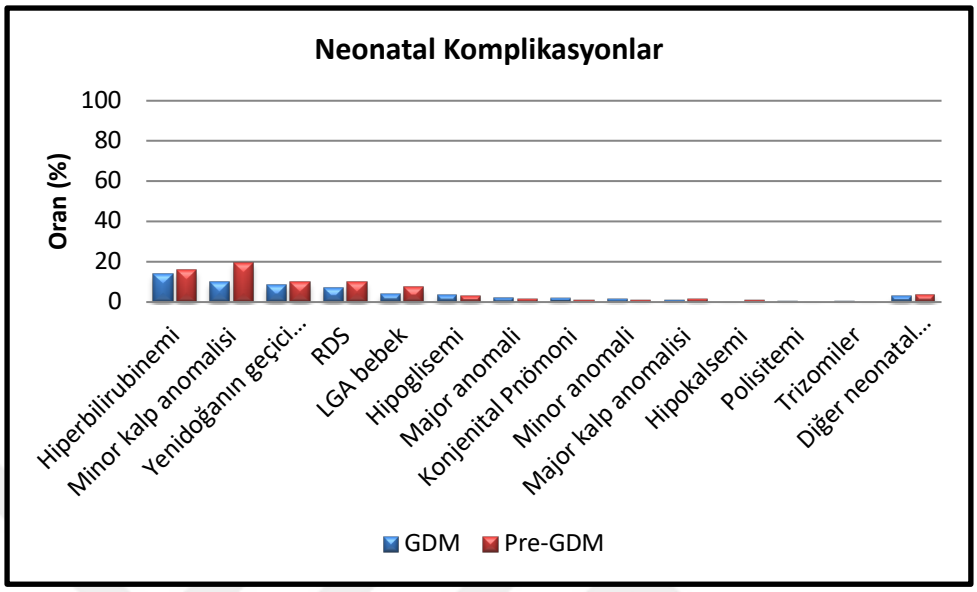
Şekil 4.7: Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyon görülme oranı grafiği

GDM olan olgularda neonatal exitus görülme oranı %0.6, Pre-GDM olan olgularda %0.8 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Pre-GDM grubunda minör kalp anomalisi (PDA, ASD, VSD, PFO, septum hipertrofisi, ventriküler hipertrofi, TY) görülme oranı (%19.5), GDM grubundan (%9.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.05).

GDM ve Pre-GDM olan olgular arasında hiperbilirubinemi, yenidoğanın geçici takipnesi, RDS, LGA bebek, hipoglisemi, majör anomali (omfalosel, periventriküler lökomalazi, diafragma hernisi, mikrosefali, corpus callosum agenezisi, volvulus, multikistik displastik böbrek, duodenal atrezi, meningomyelosel, mesane ekstrofisi, ensefalosel, bilier atrezi), konjenital pnomoni, minör anomali (inmemiş testis, PUV, hidronefroz, pes equinovarus, koanal atrezi, hipospadias), majör kalp anomalisi (BAT, Fallot tetralojisi, DORV, Sol kalp hipoplazisi, AORT hipoplazisi), hipokalsemi, polisitemi, trizomi ve diğer neonatal komplikasyonların

görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



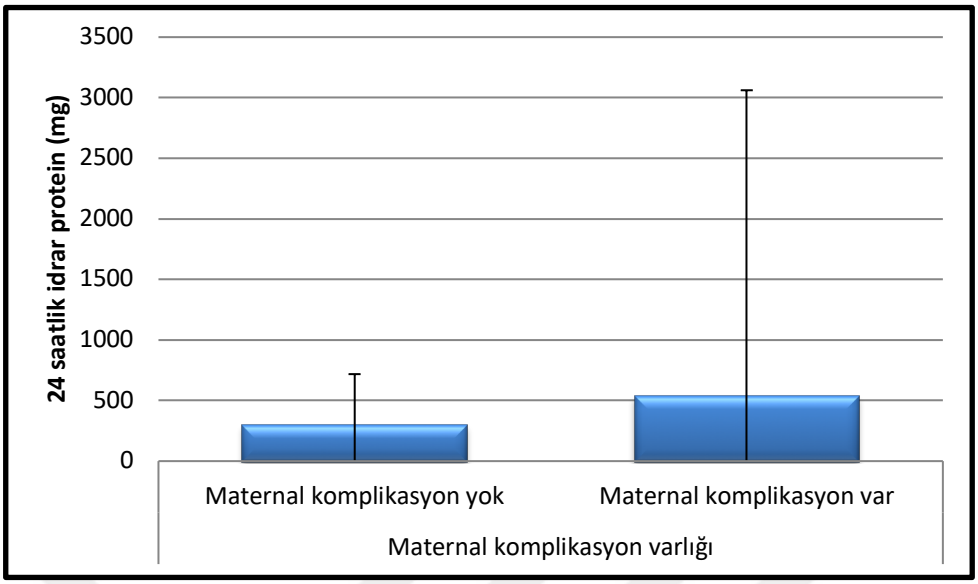
Şekil 4.8: Diyabetin tipine göre neonatal komplikasyonlar grafiği

Tablo 4.9: Maternal komplikasyon varlığına ilişkin değerlendirmeler

	Maternal komplikasyon varlığı		
	Yok	**Var**	
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**[1]p**
HbA1c	5,30±0,77 (5,2)	6,02±9,50 (5,3)	0,068
Fruktozamin	202,84±33,76 (197)	204,85±34,71 (198)	0,395
24 saatlik idrar protein (mg)	299,35±418,85 (196)	536,83±2524,78 (234)	0,008*
Kan glukoz değeri regülasyonu	**n (%)**	**n (%)**	**[2]p**
Regüle	87 (%61,7)	143 (%55,9)	0,259
Disregüle	54 (%38,3)	113 (%44,1)	

[1]Mann Whitney U Test *[2]Ki-kare test* **p<0.05*

Maternal komplikasyon görülen annelerde 24 saatlik idrar protein düzeyi, maternal komplikasyon görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.008; p<0.05).



Şekil 4.9: Maternal komplikasyon varlığına göre 24 saatlik idrar protein düzeyleri

Maternal komplikasyon görülen anneler ile görülmeyenler arasında HbA1c ve fruktozamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Maternal komplikasyon görülen annelerde kan glukoz değerinin regüle olma oranı %55.9, maternal komplikasyon görülmeyenlerde %61.7 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.10: Neonatal komplikasyon varlığına ilişkin değerlendirmeler

	Neonatal komplikasyon varlığı		
	Yok	**Var**	
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**[1]p**
HbA1c	5,87±9,7 (5,2)	5,6±1,09 (5,3)	0,065
Fruktozamin	201,64±32,28 (197)	208,56±37,42 (198)	0,306
24 saatlik idrar protein (mg)	320,53±371,92 (224)	683,91±3340,34 (230)	0,544
Kan glukoz değeri regülasyonu	**n (%)**	**n (%)**	**[2]p**
Regüle	152 (%59,4)	78 (%55,3)	0,433
Disregüle	104 (%40,6)	63 (%44,7)	

[1]Mann Whitney U Test *[2]Ki-kare test*

Neonatal komplikasyon görülen bebekler ile görülmeyenler arasında annelerin HbA1c, fruktozamin ve 24 saatlik idrar protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Neonatal komplikasyon görülen bebeklerin annelerinde kan glukoz değerinin regüle olma oranı %55.3, neonatal komplikasyon görülmeyenlerde %59.4 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğum yapan hastalarda ve bebeklerinde gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri, diyabetik hastalarda bakılan laboratuvar değerleri, aldıkları tedavi parametreleriyle karşılaşılan maternal ve fetal komplikasyonlar kaydedildi. Özellikle gestasyonal ve pregestasyonel diyabetli olmasına göre hastaların doğumdaki gebelik haftası, doğum şekli, amniyotik sıvı indeksi, kan glukoz regülasyonu, ASA veya DMAH kullanımı, HbA1c değerleri, fruktozamin değerleri, 24 saatlik idrar protein değerleri ile karşılaşılan maternal ve fetal komplikasyonlar arasında karşılaştırma yapıldı.

Gebelikte diyabet olumsuz perinatal sonuç riskini arttırmaktadır.[124] Çalışmamızda, karşılaşılabilecek olumsuz maternal ve fetal sonuçlar incelendi. Bu sonuçların HbA1c, fruktozamin, 24 saatlik idrar protein düzeyi gibi bazı laboratuvar verileri, diyabetin tipi, insülin, asetil salisilik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin gibi kullanılan ilaçlar ve kan glukoz regülasyonu ile ilişkisi değerlendirildi.

Normal bir gebelikte; fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli glukozu sağlamak ve bunu maternal hipoglisemiye sebep olmadan yapabilmek için vücutta karmaşık hormonal adaptasyonlar gerekmektedir. Diyabeti olan kadınlarda ise diyabetin tipi farketmeksizin meydana gelen hiperglisemi, karşılaşılan maternal ve fetal komplikasyonların önemli bir nedenidir. Genellikle diyabetik kadınlarda gebelik daha fazla obstetrik ve neonatal komplikasyon, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.[125] GDM veya pre-GDM'si olan gebe hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre sezaryen ve perineal laserasyon insidansı ve bu hastaların bebeklerinde makrozomi ve hipoglisemi izlenme oranları artmıştır.[126] Normoglisemik kontroller ile karşılaştırıldığında tedavi edilmeyen GDM'li hastalarda makrozomi ve sezaryen oranlarında artış mevcuttur.[59] *Amirika ve ark.* [127] yaptıkları 1965-1979 yılları arasını kapsayan bir çalışmada sezaryen oranlarının yıllar içerisinde %9,8'den %16,8'e yükseldiğini ortaya koymuşlardır. *Barber ve ark.* [128] yaptıkları bir çalışmada 2003-2009 yılları arasından kliniklerindeki sezaryen oranının %26'dan %36,5'e yükseldiğini göstermişlerdir. *Leung ve ark.*[129] 1987-1999 yılları arasından Hong Kong'da doğum yapan gebelerin verilerini incelemiş olup sezaryen oranlarının %16,6'dan %27,4'e yükseldiğini tespit etmişlerdir. *Ehrenberg ve*

ark.[130] pregestasyonel ve gestasyonel diyabetli hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, pregestasyonel diyabetin sezaryen oranlarını arttırdığı; gestasyonel diyabetli gebelerde ise hafif obez ve insülin kullanımı gerekenlerde doğum şeklini etkilediği fakat insülin kullanımı gerekmeyen hastalarda doğum şekline etki etmediği sonucuna varmışlardır. *Zhang ve ark.* [131] Amerika Birleşik Devletleri merkezli yaptıkları kohort çalışmasında genel sezaryen oranını %30,5 olarak bulmuşlardır. Bu oran hastaneler arasında farklılık göstermekte olup %20 ile %44 arasında değişmektedir. Çalışmamızda ise sezaryen doğum oranı %73,6 , vajinal doğum oranı ise %26,4 olarak tespit edilmiştir ve genel popülasyonda sezaryen oranının artmasına rağmen genel popülasyona kıyasla belirgin yüksek olarak izlenmiştir. GDM grubunda vajinal doğum oranı %29,2 , pre-GDM grubunda %16,2 oranında tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.003; p<0.05). Sezaryen doğum oranı *Ehrenberg ve ark.*[130] çalışmasına benzer şekilde pregestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek olarak izlenmiştir.

Diyabetes mellitusu olan gebelerde preterm doğum sıklığı diyabetik olmayan gebelere göre daha fazladır. *Köck ve ark.*[132] diyabetli ve diyabeti olmayan gebeleri karşılaştırdıklarında diyabetli gebelerde erken doğum insidasını daha yüksek bulmuşlardır. *Ray ve ark.*[133] 428 GDM'li ve 196 pre-GDM'li hastayı inceledikleri bir çalışmada pre-GDM'li annelerin bebeklerinin GDM grubuna göre doğum haftalarının ortalama 1,5 hafta daha erken olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde GDM grubunun gebelik haftası, Pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. (p:0.003; p<0.05).

Fong ve ark.[134] yaptıkları bir çalışmada pre-GDM ve GDM prevalansını 15-19 yaşları arasında sırasıyla %0,24 ve %1,08, 45 yaş üstündeyse %2,82 ve %15,61 olarak tespit etmiş olup her iki diyabet grubunda da ilerleyen yaş ile birlikte prevalansta süreli bir artış izlenmiştir. *Wahabi ve ark.*[135] çalışmasında 20-24 yaşlar arasındaki kadınların %20'sinden azının, 45 yaş ve üzeri kadınların ise %45'ten fazlasının diyabetik olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte yaşın ilerlemesiyle GDM ve pre-GDM prevalansının arttığını, 44 yaşından sonra ise GDM prevalansında hafif bir düşme olduğunu görmüşlerdir. GDM'li kadınların %75'inden fazlasının 25-39 yaş aralığında, pre-GDM'li kadınların %70'indan fazlasının ise 30-44 yaş aralığında olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada ise benzer şekilde GDM grubundaki annelerin yaş ortalaması, pre-GDM grubundaki annelerden

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak tespit edilmiştir. (p:0.004; p<0.05).

Fong ve ark. [136] yaptıkları bir başka çalışmada HbA1c düzeylerinin GDM gelişiminde risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. HAPO çalışmasından elde edilen sonuçlar HbA1c sonuçlarının glisemi seviyeleri ile benzerlik gösterdiğini ve maternal yüksek HbA1c değerlerinin olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.[137] *Nielsen ve ark.* [138] yaptıkları çalışmada birinci trimesterda HbA1c seviyeleri yüksek olan gebelerin düşük olanlara göre olumsuz gebelik sonuçları açısından artmış risk teşkil ettiğini göstermişlerdir. *Hughes ve ark.* [139] yaptıkları çalışmada HbA1c seviyelerinin gebelikte diyabeti ve olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmede etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda ise GDM grubunun HbA1c düzeyleri, pre-GDM grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur. (p:0.000; p<0.05). Buna paralel olarak pre-GDM grubunda maternal komplikasyon görülme oranı (%70.8), GDM grubundan (%60.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir.(p:0.039; p<0.05). Bu sonuçlar gebelikte kan glukoz regülasyonunun ve bunun önemli belirteçlerinden biri olan HbA1c düzeyinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Fakat GDM olan olgularda neonatal komplikasyon görülme oranı %33.5, pre-GDM olan olgularda %42.1 olarak tespit edilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (p>0.05). Maternal komplikasyon varlığı açısından karşılaştırıldığında ise komplikasyon görülen hastalar ile görülmeyenler arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (p>0.05). Neonatal komplikasyon varlığı açısından bakıldığında da neonatal komplikasyon görülen bebekler ile görülmeyenler arasında annelerin HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Bu sonuçlar ile ilgili olarak daha geniş bir popülasyon ile yapılacak bir çalışmada maternal ve neonatal komplikasyon varlığı ve neonatal komplikasyon görülme oranı açısından anlamlı bir fark elde edilebileceği görüşündeyiz.

Fruktozamin kısa süreli glisemik kontrolü yansıtmaktadır. Serum fruktozamin seviyeleri, serum protein konsantrasyonu ve plazmadaki bilirubin, hemoglobin, ürik asit gibi düşük ağırlıklı moleküllerin varlığından etkilenmektedir.[140] Hamilelik ile birlikte serum fruktozamin seviyelerinde belirgin bir düşüş olmaktadır.[141] *Frandsen ve ark.* [142] yaptıkları çalışmada gestasyonel yaşın ilerlemesi ile birlikte

kan fruktozamin düzeylerinde anlamlı bir düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir. Hiperglisemik hastalarda preprandial kan glukoz değerleri ile fruktozamin seviyeleri arasında belirgin korelasyon izlenmişlerdir. Çalışmamızda GDM grubunun fruktozamin düzeyleri, pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir. (p:0.000; p<0.05). Buna karşın GDM ve Pre-GDM gruplarının kan glukoz değeri regülasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p>0.05). Fakat GDM grubunun doğumdaki gebelik haftası, pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ileri olarak tespit edilmiştir. (p:0.003; p<0.05). GDM grubundaki fruktozamin düzeylerinin düşük olmasında gebelik haftasının daha ileri haftalara ulaşmış olmasının etkisi olabileceğini düşünmekteyiz, kan glukoz regülasyonu ile olan uyumsuzluk açısından ise yapılacak daha geniş bir çalışma ile daha korele sonuçlar elde edilebileceği görüşündeyiz. Maternal komplikasyon varlığı açısından karşılaştırıldığında ise komplikasyon görülen hastalar ile görülmeyenler arasında fruktozamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p>0.05). Neonatal komplikasyon varlığı açısından da komplikasyon görülen bebekler ile görülmeyenler arasında annelerin fruktozamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Bu durumun fruktozaminin glukoz regülasyonunu göstermede daha zayıf bir belirteç olması bunun da komplikasyon gelişme oranını yansıtmada daha az güvenilir bir belirteç olmasından, kandaki diğer faktörlerden ve gebelik yaşından etkileniyor olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diyabetli gebe hastalarda proteinüri olması kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir.[143] *Combs ve ark.* [144] yaptıkları çalışmada diyabetik gebeliklerin erken döneminde 190-499mg/gün proteinüri olmasını artmış preeklampsi riski ile ilişkili olarak bulmuştur. Bir başka çalışmada ise *How ve ark.* [145] <190mg/gün proteinürisi olan ve 190-499mg/gün proteinürisi olan hastalar karşılaştırıldığında preeklampsi riski açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda ise GDM grubunun 24 saatlik idrar protein düzeyleri, pre-GDM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. (p:0.007; p<0.05). Bu farklılığa rağmen *How ve ark.*[145] çalışmasına benzer olarak her iki grup arasında preeklampsi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (p>0.05). Maternal komplikasyon görülen hastalarda 24 saatlik idrar protein düzeyi, maternal komplikasyon görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir. (p:0.008; p<0.05). Bu veri de diyabetli gebelerde proteinüri olmasının kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Neonatal komplikasyon görülen bebekler ile görülmeyenler arasında annelerin 24 saatlik idrar protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Daha fazla anne ve bebeği içeren bir çalışma yapılması halinde neonatal komplikasyon varlığı ve 24 saatlik idrar protein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki kurulabileceğini düşünmekteyiz.

Polihidroamnios gelişiminde bir takım maternal ve fetal sebepler rol oynamaktadır. Bu maternal sebepler arasında diyabet ve çoğul gebelikler mevcuttur. Fetal sebepler arasında da santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiak, kraniofasial ve torasik gross fetal anomaliler yer almaktadır.[146] Oligohidroamnios'a sebep olan maternal faktörler arasında postterm gebelik, preterm erken membran rüptürü, otoimmün hastalıklar; fetal sebepler arasında ise IUGR, renal agenezi ve anomaliler, mesane çıkış obstrüksiyonları gibi sebepler mevcuttur.[146] *Martinez-Frias ve ark.* [147] yaptıkları bir çalışmada amniyotik sıvı anormalliği olan gebelerde maternal komplikasyonların daha sık görüldüğünü özellikle de hipertansiyon, gestasyonel ve pregastasyonel diyabeti olan hastalarda morbiditenin daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. *Kofinas ve ark*.[148] çalışmasında 27 ve 42 haftalar arası gebelerde diyabetik olan hastalarda olmayanlara göre amniyotik sıvı indeksi değerlerinin daha yüksek olduğunu izlemişlerdir. *Pedersen ve Jorgensen*[149] gebelerin doğum sırasında amniyotik sıvı hacimlerini ölçmüşler ve insülin kullanan diyabetik gebelerin diyabeti olmayanlara göre daha fazla amniyotik sıvı hacmine sahip olduğunu bulmuşlardır. *Bakhsh ve ark*.[150] yaptıkları bir çalışmada oligohidroamnios ve polihidroamniosu gebelikte diyabet ile ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda GDM ve pre-GDM grupları arasında amniyotik sıvı indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. (p:0.015; p<0.05). GDM grubunda oligohidroamnios görülme oranı (%6.3), Pre-GDM grubundan (%2.3) anlamlı şekilde yüksekken; pre-GDM grubunda polihidroamnios oranı (%12.3), GDM grubundan (%5.5) anlamlı şekilde yüksektir. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak gebelikte diyabetin amniyotik sıvı hacmine etki ettiğini destekler niteliktedir. GDM grubu ile pre-GDM grubu arasındaki bu farklılığın sebebini ortaya koyabilmek adına daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte normogliseminin sağlanması hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitede azalma sağlamaktadır. [49] İnsülin tedavisi gebelikte tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve kontrolsüz gestasyonel diyabet için standard tedavi olarak görülmektedir ve tedavi rejiminden bağımsız olarak iyi fetal sonuçlar için gebelik sırasında sıkı glisemik kontrol gerekmektedir.[112] Mevcut çalışmada pre-GDM grubunda insülin kullanma oranı (%83.1), GDM grubundan (%40.8) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.000; $p<0.05$). Bu yüksekliğin sebebinin gebelik öncesi dönemde de diyabetik olan pregestasyonel diyabetli hastaların gebelik ile beraber insülin ihtiyacında artış gelişmesi olduğunu ve gestasyonel diyabetli hastalarda gebelik öncesi diyabet öyküsü olmaması ve bu yeni başlayan hiperglisemik durumun diyet, egzersiz gibi tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabilme ihtimali sayesinde insülin kullanım oranının pregestasyonel diyabetli hastalarda daha yüksek olarak karşımıza çıkmış olması olarak düşünmekteyiz. Çalışmamızda GDM ve pre-GDM gruplarının kan glukoz değeri regülasyonları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış ($p>0.05$) olup pregastasyonel diyabetli hastalarda gestasyonel diyabetli gruba benzer kan şekeri regülasyon oranının karşımıza çıkmasını insülin kullanım oranının daha fazla olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Düşük doz ASA kullanımı gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların insidansını özellikle de preeklampsi insidansını azaltmaktadır.[151] *Imperiale ve ark*. [152] yaptığı bir metaanalizde düşük doz ASA kullanımının gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkları ve ciddi düşük doğum ağırlığı riskini azattığını ve ASA kullanımının gözlemlenen herhangi bir maternal ve fetal yan etkisi olmadığını ortaya koymuştur. ACOG'un 2020 yılında yayınladığı rehberde tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara ilk trimesterın sonuna kadar 60-150mg/gün ASA başlanmasının preeklampsi riskini azalttığı belirtilmiştir. Mevcut çalışmada pre-GDM grubunda ASA kullanma oranı (%16.9), GDM grubundan (%4.4) anlamlı şekilde yüksek (p:0.000; $p<0.05$) olarak izlenmiş olup, her iki grupta preeklampsi oranları arasından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Pre-GDM'li hasta grubunda preeklampsi izlenme oranının GDM'li hasta grubuna benzer seviyelerde görülmesinde ASA kullanımının katkı sağladığı ve bu durumun da literatür bilgisini destekler nitelikte olduğu görüşündeyiz.

Rehberlerde DMAH kullanımı maternal tromboemboli riskini azaltmak için önerilmektedir. DMAH kullanımı gebelik sonuçlarını değiştirmemektedir.[153] Hem

insülin rezistansı hem de insülin salınımındaki kusurlar obez kişilerde daha erken ortaya çıkmaktadır ve her ikisi de ilerleyip diyabet gelişimine yol açabilmektedir.[154] Tip 2 diyabetteki insülin direnci vücutta yağ birikimi ile ilişkilidir ve bu da obeziteye yol açmaktadır.[155] Bizim kliniğimizde de obezite gibi risk faktörü bulunan hastalar DMAH tedavisi almaktadır. Çalışmamızdaki pre-GDM grubunda DMAH kullanma oranı (%17.7), GDM grubundan (%10.5) anlamlı şekilde yüksektir (p:0.026; $p<0.05$) ancak çalışmamızda vücut ağırlığı ile ilgili bir parametre değerlendirmeye alınmamıştır. Pregestasyonel diyabeti olan hastalar daha uzun süre insülin direncine maruz kaldığından buna bağlı obez olma ihtimalinin daha fazla olduğu, bu durumun da DMAH kullanımının daha fazla olması şeklinde karşımıza çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Diyabetik anne bebeklerinde diyabetik olmayan annelerin bebeklerine göre olumsuz neonatal sonuçlara daha sık rastlanmaktadır.[156] *Yeagle ve ark.* [157] GDM'li ve tip 2 diyabetli hastaların bebeklerinde 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının ilişkisini incelemişlerdir ve maternal GDM veya pre-GDM öyküsü olan gruplar ile glukoz intoleransı olmayan grup arasında yenidoğan APGAR skorları arasında ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GDM ve Pre-GDM grupları arasında 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Maternal diyabet doğum ağırlığını etkileyen faktörlerden biridir.[158] Bu nedenle diyabetik gebeliklerde fetal gelişim anormallikleri sık görülmektedir. En tipik olanı maternal hiperglisemi ile ilişkili olan makrozomi olmakla beraber diyabetik gebelikler fetal gelişim kısıtlılığı(IUGR) ile de ilişkilidir.[159] Diyabetik annelerin bebekleri, diyabetin ciddiyetine, komplikasyonların olup olmamasına ve diyabet kontrolünün derecesine bağlı olarak makrozomik, SGA veya normal doğum ağırlığına sahip olabilmektedir.[160] Makrozomi ve LGA bebek pregestasyonel diyabetli hastalarda önemli bir perinatal komplikasyondur.[8] Gestasyonel diyabet ile komplike hastalarda da tüm olumsuz sonuçlar arasında en sık görüleni makrozomi olarak kabul edilmektedir.[161] Pregestasyonel diyabetli hastaların bebeklerinde IUGR da görülebilmektedir, bunun nedeninin diyabetin sebep olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ve buna bağlı gelişen uteroplasental yetmezlik olduğu düşünülmektedir.[162] *Yang ve ark.*[163] çalışmasında gestasyonel ve pregestasyonel diyabetin özellikle de pregestasyonel diyabetin yüksek makrozomi

insidansıyla ilişkili olduğunu ve pregestasyonel diyabetin gestasyonel diyabete göre bebek üzerindeki etkisinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır. *Sermer ve ark.* [164] yaptıkları bir çalışmada non-diyabetik gebeleri, tedavi edilmemiş GDM'li hastaları ve tedavi alan GDM'li hastaları karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda makrozomi oranını, tedavi edilmemiş GDM grubunda, diyabetik olmayan kadınlara ve normoglisemiyi sağlamak amacıyla tedavi gören GDM'li kadınlara göre daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Avon boylamsal çalışmasından elde edilen verileri kullanan prospektif bir gebelik kohortunda, *Lawlor ve ark.*[165] pre-GDM ve GDM'nin bebek makrozomisi üzerinde benzer etkiye sahip olduğunu izlemiştir.[165] Mevcut çalışmada da benzer şekilde GDM ve pre-GDM grupları arasında doğum ağırlıkları açısından, makrozomi, IUGR ve LGA bebek görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$).

Gebelikte diyabet bir çok maternal ve fetal komplikasyona sebep olmaktadır. Diyabet ile komplike gebeliklerde preeklampsi, erken doğum gibi obstetrik komplikasyonlar görülme, düşükler ve fetal malformasyonlar gibi perinatal komplikasyonlar geliştirme riski daha yüksektir.[166] Gestasyonel diyabet ile karşılaştırıldığında pregestasyonel diyabet gebelikte daha ağır seyretmektedir çünkü gebelikten önce de vardır ve tüm fertilizasyon, implantasyon ve gebelik sürecine etki etmektedir; hatta etkisi gebelik sonrası da devam etmektedir.[167] *Abu-Heija ve ark*.[168] çalışmasına göre komplikasyonlar pre-GDM'li kadınlarda GDM'li kadınlara göre daha sık görülmektedir, bunun hiperglisemiye daha uzun süre ve daha şiddetli maruziyete bağlı olduğu düşünülmektedir. *Yogev ve ark.* [169] yaptıkları bir çalışmada AKŞ değerleri <105mg/dl ve >105mg/dl olan hastalar karşılaştırıldığında preeklampsi oranının önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır ve bu çalışmaları ile preeeklampsi oranlarının GDM şiddeti ve BMI ile ilişkili olduğu, glukoz seviyelerinin kontrolü ile preeklampsi oranlarının azaltılabileceği sonucuna varmışlardır. *Bryson ve ark.* [170] yaptıkları çalışmada gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmış olup; gestasyonel diyabetin, gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların her bir subtipinde (eklampsi, şiddetli preeklampsi, hafif preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon) kontrol grubuna göre daha sık rastlandığını göstermiştir. Çalışmadaki vücut kitle indeksi, yaş, etnik köken, parite ve doğum öncesi bakımın yeterliliği gibi diğer veriler ile yapılan düzenlemelerden sonra gestasyonel diyabetin preeklampsi riskini 1,5 kat, gestasyonel

hipertansiyon riskini ise 1,4 kat arttırdığı sonucuna varmışlardır. Gestasyonel diyabet ile eklampsi arasında ise anlamlı bir ilişki ise bulamamışlardır. Diyabetli kadınların bebeklerinde neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, respiratuar distress sendromu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyon ise makrozomidir.[171] Gestasyonel diyabeti olan kadınların bebeklerine neonatal dönemde karşılaşılan başlıca komplikasyonlar hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi olup bunlar fetal hiperinsülinemi, hipoksemi ve erken doğum ile ilişkilidir.[172] Mevcut çalışmada pre-GDM grubunda maternal komplikasyon görülme oranı (%70.8), GDM grubundan (%60.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir. ($p:0.039$; $p<0.05$). Bununla beraber pre-GDM grubunda diğer maternal komplikasyonların görülme oranı (%19.2), GDM grubundan (%11.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.027$; $p<0.05$). Fakat GDM ve pre-GDM olan olgular arasında IUGR, trobofililer, GHT, makrozomi, preeklampsi, EMR ve AFAS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$). Buna ek olarak GDM olan olgularda neonatal komplikasyon görülme oranı %33.5, pre-GDM olan olgularda %42.1 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$). Alt başlıklar halinde incelediğimizde GDM ve pre-GDM olan olgular arasında hiperbilirubinemi, yenidoğanın geçici takipnesi, RDS, LGA bebek, hipoglisemi, majör anomali (omfalosel, periventriküler lökomalazi, diafragma hernisi, mikrosefali, corpus callosum agenezisi, volvulus, multikistik displastik böbrek, duodenal atrezi, meningomyelosel, mesane ekstrofisi, ensefalosel, bilier atrezi), konjenital pnomoni, minör anomali (inmemiş testis, PUV, hidronefroz, pes equinovarus, koanal atrezi, hipospadias), majör kalp anomalisi (BAT, Fallot tetralojisi, DORV, Sol kalp hipoplazisi, AORT hipoplazisi), hipokalsemi, polisitemi, trizomi ve diğer neonatal komplikasyonların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Daha fazla anne ve bebeğinin dahil edildiği daha geniş çaplı bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Tiroid fonksyon bozuklukları reproduktif çağdaki kadınlarda sık görülen bozukluklardır, bu nedenle gebelikte de tiroid fonksyon değerlendirmesi yaygın olarak yapılmaktadır. Tiroid disfonksiyonunun doğru tanı ve tedavisi hem maternal hem de fetal komplikasyonları önlemek için önemlidir.[173] Yapılan bazı çalışmalar

göstermiştir ki tip 1 diyabeti olan hamilelerin %40'ına tiroid disfonksyonu eşlik etmektedir.[174] Bazı çalışmalar ise GDM'li hastalarda artmış hipotiroksinemi insidansı ve yüksek anti TPO titresi olduğunu göstermiştir.[175] *Nakova ve ark*.[176] anti TPO titreleri karşılaştırıldığında normal popülasyonla GDM'li grup arasında anlamlı bir fark olduğunu izlemiştir. *Shazbazian ve ark*.[177] yaptıkları çalışmada pregestasyonel diyabetli hastalarda tiroid disfonksyonunun yüksek bir prevalasa sahip olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte GDM'li hastalar ve normal popülasyondaki prevalansının eşit olduğunu tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada da benzer şekilde pre-GDM grubunda tiroid hastalıkları görülme oranı (%26.2), GDM grubundan (%14.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur (p:0.039; $p<0.05$).

Son çalışmalar, pregestasyonel diyabet ile komplike olan gebeliklerde perinatal mortalite oranının genel popülasyondan önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir.[178] Tip 1 ve tip 2 diyabet artan perinatal ölüm riski ile ilişkilidir ve tip 2 diyabette mortalite riski tip 1'e göre daha yüksek görünmektedir.[179] *Rudge ve ark*.[180] diyabet ile komplike olan gebelikleri yüksek prematürite, makrozomi, LGA yenidoğan bebekler, malformasyon, fetal ve neonatal ölüm ile ilişkili bulmuşlardır. *O'Sullivan ve ark*.[66] 187 GDM'li ve 259 diyabetik olmayan kontrol hastasını dahil ettikleri bir çalışmada GDM grubunda önemli ölçüde yüksek perinatal mortalite oranı olduğunu tespit etmişlerdir. *Billionnet ve ark*.[181] GDM'li ve insülin tedavisi almayan hastalarda perinatal mortalite oranlarında artış izlemiştir. *Cundy ve ark*.[182] yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda perinatal mortalite oranının, genel popülasyona, tip 1 diyabetli hastalara ve GDM'li hastalara göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Mevcut çalışmada GDM olan olgularda neonatal exitus görülme oranı %0.6, pre-GDM olan olgularda %0.8 olarak izlenmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Daha geniş bir örneklem ile yapılacak çalışma ile iki grup arasındaki neonatal mortalite oranları arasında anlamlı farklılıklar izlenebilir.

Konjenital anomaliler diyabetik anne bebeklerinde daha sık görülmektedir ve bu anomaliler içerisinde kardiak defektler en sık görülenleridir.[183] Konjenital kalp hastalıklarının toplam prevalansı 5.51-8.56/1.000 canlı doğum arasında değişmektedir.[184] *Martines-Frias*[185] yaptığı bir çalışmada diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen doğumsal anomalinin kalp anomalileri olduğunu ortaya

koymuştur. *Meyer-Wittkopf ve ark*.[186] çalışmasında diyabetik gebelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalığı riskinin artmış olduğunu ve diyabeti olan gebelere gebelik sırasında detaylı fetal ekokardiyografi yapılması gerektiğini ortaya koymuşlar ve diyabetik anne bebeklerinde konjenital kalp hastalığı insidansının %3,2 ile %6,9 arasında değiştiğini raporlamışlardır. Diğer başka çalışmalar diyabetik gebelerin bebeklerindeki kardiak malformasyon insidansını %8,5 olarak göstermiştir.[187] *Rowland ve ark*.[188] 470 diyabetik anne bebeğini incelemiş olup genel popülasyonda beklenenin beş katı konjenital kalp hastalığı insidansı tespit etmişlerdir. *Wu ve ark*.[189] pregestasyonel diyabetin, daha az oranda da gestasyonel diyabetin çeşitli konjenital anomali subtipleri ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma yapmıştır. *Tabib ve ark*.[190] ise yaptıkları çalışmada pre-GDM ve GDM'li hastalarda kardiak malformasyon prevalansının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiştir fakat bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Mevcut çalışmada diyabetik gebeler incelenmiş olup minör kalp anomalisi görülme oranları genel popülasyondan yüksek olarak izlenmiştir. Pre-GDM grubunda minör kalp anomalisi (PDA, ASD, VSD, PFO, septum hipertrofisi, ventriküler hipertrofi, TY) görülme oranı (%19.5), GDM grubundan (%9.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.002$; $p<0.05$) fakat majör kalp anomalisi (BAT, Fallot tetralojisi, DORV, Sol kalp hipoplazisi, AORT hipoplazisi) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamıza sadece diyabetli gebeler dahil edilmiş olup genel popülasyona kıyasla literatür ile benzer şekilde daha yüksek minör kalp anomalisi oranı izlenmiştir. Majör kalp anomalisi olan gebeliklerin erken dönemde terminasyon seçeneği ile ya da ileriki gebelik haftalarında intrauterin exitus sebebiyle canlı doğum olarak sonuçlanamaması ve bu nedenle iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiş olabileceğini düşünmekteyiz. GDM'li ve pre-GDM'li gebelerde intrauterin fetal kardiak anomali verileri karşılaştırılırsa daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği görüşündeyiz. Çalışmamızdaki pre-GDM'li hastaların bebeklerinde GDM'li hastalara göre minör kalp anomalilerinin daha fazla görülmesinin hiperglisemik durumun gebelik öncesinde başlayıp ve gebelik süresince de daha uzun fetal maruziyet sonucu karşımıza çıkmış olabileceği kanısındayız. Her iki diyabet grubun fetal kardiak anomali gelişimine etkisini ve aradaki farkı daha doğru şekilde ortaya koyabilmek için daha gemiş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Son çalışmalar maternal glukoz seviyesi ile önemli perinatal olumsuz sonuçlar arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu da maternal glukoz seviyelerindeki her bir artış için olumsuz perinatal sonuç riskinde artış anlamı taşımaktadır.[191] GDM'li hastalarda gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnios, omuz distosisi ve sezaryen oranlarında artışı içeren bir çok ciddi komplikasyon riski artmaktadır.[192] *Zawiejska ve ark*.[193] IADPSG kriterlerine göre açlık hiperglisemisi olan hastalarda perinatal komplikasyonlarda önemli ölçüde artış tespit etmişlerdir. *Prakash ve ark*.[194] yaptıkları çalışmada gestasyonel diyabetin gestasyonel hipertansiyon, hipotiroidi, obezite ve lipit anormallikleriyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. *Geurtsen ve ark*.[195] erken gebelikte yüksek maternal açlık glukoz seviyeleri ile farklı fetal büyüme paternleri ve artmış LGA bebek riski arasında ilişki izlemişlerdir. *Gonzalez-Quintero ve ark*.[196] GDM'li gebelerde suboptimal glisemik kontrolün olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır ve GDM'li gebelerde kan glukoz izleminin dikkatli bir şekilde yapılmasının ve gerekli tedavinin başlanmasının önemli olduğunu vurgulamaktadırlar. *Wright ve ark*.[197] maternal kan glukoz kontrolünün fetusta RDS, hipokalsemi ve polisitemi gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Mevcut çalışmada GDM ve Pre-GDM gruplarının kan glukoz değeri regülasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kliniğimiz üçüncü basamak bir merkez olup diyabetik gebelere sıkı kan glukoz takibi yapılmaktadır. Bu takipler ile uygun tedavi planı belirlenip yüksek oranda kan glukoz regülasyonu sağlanmaktadır. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamasının nedeninin bu olduğunu düşünmekteyiz. Maternal komplikasyon görülen annelerde kan glukoz değerinin regüle olma oranı %55.9, maternal komplikasyon görülmeyenlerde %61.7 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Neonatal komplikasyon görülen bebeklerin annelerinde kan glukoz değerinin regüle olma oranı %55.3, neonatal komplikasyon görülmeyenlerde %59.4 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Daha geniş çaplı bir çalışma ile kan glukoz değerlerinin regülasyonu ve komplikasyon oranları açısından anlamlı farklılıklar saptanabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet gebelikte en sık karşılaşılan metabolik komplikasyondur. Gestasyonel diyabet ise ilk kez gebelik sırasında tanı alan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı şeklinde tanımlanmaktadır. Gebelikte diyabet bir çok maternal, fetal ve obstetrik komplikasyon ile ilişkilidir.

Çalışmamızda literatürde maternal ve fetal komplikasyon riskini arttıran ve azaltan parametreleri kliniğimize başvuran gestasyonel ve pregestayonel diyabetli hastalar üzerinde değerlendirdik. Pregestasyonel diyabetin gestasyonel diyabete göre daha kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da pregestasyonel diyabetli hastalar gestasyonel diyabetli hastalara göre artmış maternal ve fetal komplikasyon oranları ile karşımıza çıkmaktadır. Tiroid hastalıkları oranı pre-GDM'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. IUGR, trobofililer, GHT, makrozomi, preeklampsi, EMR ve AFAS görülme oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Diyabetin tipinden bağımsız olarak maternal hiperglisemi anne ve fetüste benzer etkiler yapmaktadır, bu parametreler açısından iki grup arasındaki farkı daha iyi değerlendirmek adına daha geniş çaplı araştırmalar yapılmalıdır.

Literatürde pre-GDM fetal anomaliler ile daha çok ilişkilidir, çalışmamızda da benzer şekilde minör kalp anomalisi (PDA, ASD, VSD, PFO, septum hipertrofisi, ventriküler hipertrofi, TY) görülme oranı pre-GDM'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Majör kalp anomalisi fetal sürviyi etkilediğinden ve çalışmamızda sadece canlı doğumlara yer verildiğinden bu karşılaştırmanın intrauterin dönemde yapılmasının daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Her iki grup arasında neonatal komplikasyon, neonatal exitus, minör ve majör anomali açısından anlamlı bir fark bulunmamış olup aradaki farkın belirlenmesi adına daha büyük örneklem içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

HbA1c ve fruktozmin değerleri kan glukoz düzeylerini geçmişe dönük yansıtan önemli belirteçler olup çalışmamızda pre-GDM'li hastalarda HbA1c ve fruktozamin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Maternal veya fetal komplikasyon görülme açısından HbA1c ve fruktozamin değerleri arasında bir farklılık yoktur fakat maternal komplikasyon görülen hastalarda 24 saatlik idrar protein düzeyi daha

yüksek bulunmuştur. Bu da proteinürinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olması açısından literatür bilgisini destekler niteliktedir. Bununla beraber 24 saatlik idrar protein değerleri GDM'li hastalarda pre-GDM'lilere göre daha yüksek bulunmuştur fakat maternal komplikasyonlar pre-GDM grubunda daha sıktır ve fetal komplikasyon görülme açısından iki grup arasında fark izlenmemiştir. Bu uyumsuz durumun hasta sayımızdaki yetersizlikten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde maternal kan glukoz regülasyonunun maternal ve fetal komplikasyonlar üzerinde önemli bir belirleyici olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda maternal ve neonatal komplikasyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında kan glukoz regülasyonu açısından farklılık izlenmemiştir. Maternal kan glukoz regülasyonunun etkilerinin doğru belirlenebilmesi açısından daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

ASA diyabetik gebeliklerde preeklampsi proflaksisi için kullanılmaktadır. DMAH kullanımı ise obezite gibi risk faktörü olan hastalara verilmektedir. Çalışmamızda insülin ASA ve DMAH kullanımı pre-GDM'li hastalarda daha sıktır. Bu ilaçların komplikasyonlar üzerine etkilerinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak diyabet gebelikte bir çok olumsuz duruma neden olmaktadır ve gebelikte diyabet varlığının bilinmesi, erken tarama ve tanısının yapılması, uygun takip ve tedavi planının çizilmesi karşılaşılabilecek olumsuz sonuçları en aza indirmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bakanlığı, S. and Ş.U.D.İ. Ekizoğlu, *Gebeliğin 24-28. Haftalarinda Yapilan Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçlarinin Değerlendirilmesi.*
2. Bayram, M., et al., *Perinatoloji Uzmanlari Derneği Gebelik Ve Diyabet Kilavuzu.* 2019.
3. Özkaya, M.O. and K. SA, *Gestasyonel diyabet: Güncel durum.* Perinatoloji Dergisi, 2014. **22**(2): p. 105-109.
4. Feig, D.S., et al., *Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010.* Diabetes care, 2014. **37**(6): p. 1590-1596.
5. Karakurt, F., et al., *Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi.* Yeni Tıp Dergisi, 2009. **26**(3): p. 134-138.
6. Mihmanlı, V. and M. Mihmanlı, *Diabetes mellitus ve gebelik.* Okmeydanı Tıp Dergisi, 2015. **31**: p. 17-22.
7. Dodd, J.M., et al., *Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes.* Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007. **47**(4): p. 307-312.
8. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.* New England journal of medicine, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.
9. Öztürk, F.Y. and Y. Altuntas, *Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus.* Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni, 2015. **49**(1): p. 1.
10. Yildirim, E.A., et al., *Gestasyonel Diyabet, Metabolik Sendrom ile İlişkili midir?* Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi. **9**(2): p. 110-116.
11. Diabetes, I.A.o. and P.S.G.C. Panel, *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.* Diabetes care, 2010. **33**(3): p. 676-682.
12. Agarwal, M., J. Punnose, and G. Dhatt, *Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test.* Diabetes research and clinical

practice, 2004. **63**(1): p. 73-74.

13. Donovan, L. and T. Cundy, *Does exposure to hyperglycaemia in utero increase the risk of obesity and diabetes in the offspring? A critical reappraisal.* Diabetic Medicine, 2015. **32**(3): p. 295-304.

14. Sovio, U., H.R. Murphy, and G.C. Smith, *Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women.* Diabetes care, 2016. **39**(6): p. 982-987.

15. Ahmed, A.M., *History of diabetes mellitus.* Saudi medical journal, 2002. **23**(4): p. 373-378.

16. Association, A.D., *Screening for diabetes.* Diabetes care, 2002. **25**(suppl 1): p. s21-s24.

17. Özyurt, R., et al., *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebelerde gestasyonel diyabet sıklığı.* Jopp Derg, 2013. **5**(1): p. 7-12.

18. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, *Criteria for screening tests for gestational diabetes.* American journal of obstetrics and gynecology, 1982. **144**(7): p. 768-773.

19. Mellitus, G.D., *ACOG practice bulletin.* ACOG: Washington, DC, USA, 2018.

20. ABACI, A., E. Böber, and A. Büyükgebiz, *Tip 1 diyabet.* Güncel Pediatri, 2007. **5**(1): p. 1-10.

21. Association, A.D., *Gestational diabetes mellitus.* Diabetes care, 2004. **27**: p. S88.

22. Coustan, D., *ACOG Practice Bulletin N. 30. Gestational diabetes.* Obstet Gynecol, 2001. **98**: p. 525-38.

23. Akhalya, K., S. Sreelatha, and K.S. Rajeshwari, *A review article-gestational diabetes mellitus.* Endocrinol. Metab. Int. J, 2019. **7**: p. 26-39.

24. Sacks, D.A. and B.E. Metzger, *Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet.* Obstetrics & Gynecology, 2013. **121**(2 PART 1): p. 345-348.

25. Gabbe, S.G., et al., *Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book*. 2016: Elsevier Health Sciences.

26. Cunningham, F., et al., *Williams obstetrics, 24e*. 2014: Mcgraw-hill New York, NY, USA.

27. Hunt, K.J. and K.L. Schuller, *The increasing prevalence of diabetes in pregnancy.* Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2007. **34**(2): p. 173-199.

28. Ferrara, A., *Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective.* Diabetes care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S141-S146.

29. Mark, B., et al., *The American college of Obstetricans and Gestational Diabetes Mellitus.* ACOG Practice Bulletin, 2013: p. 406-16.

30. Vandorsten, J.P., et al., *NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus.* NIH consensus and state-of-the-science statements, 2013. **29**(1): p. 1-31.

31. Balık, G., et al., *Bir üniversite hastanesinin doğum polikliniğine başvuran gebelerde gestasyonel diabetes mellitus prevalansı.* Ege Tıp Dergisi, 2016. **55**(2): p. 55-58.

32. Kim, C., et al., *Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes?* American journal of obstetrics and gynecology, 2009. **201**(6): p. 576. e1-576. e6.

33. Hedderson, M.M., et al., *Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus.* American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **198**(4): p. 409. e1-409. e7.

34. Carreno, C.A., et al., *Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women.* Obstetrics and gynecology, 2012. **119**(6): p. 1227.

35. Hartling, L., et al., *Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus.* Evidence report/technology assessment, 2012(210): p. 1.

36. Buchanan, T.A. and A.H. Xiang, *Gestational diabetes mellitus.* The Journal

of clinical investigation, 2005. **115**(3): p. 485-491.

37. Barbour, L.A., et al., *Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes.* Diabetes care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S112-S119.

38. Gottlieb, A.G. and H.L. Galan, *Shoulder dystocia: an update.* Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2007. **34**(3): p. 501-531.

39. Basevi, V., et al., *Comment on: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.* Diabetes care, 2011. **34**(5): p. e53-e53.

40. Ferrara, A., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds.* Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1625-1630.

41. Cheng, Y.W., I. Block-Kurbisch, and A.B. Caughey, *Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus.* Obstetrics & Gynecology, 2009. **114**(2 Part 1): p. 326-332.

42. Watson, W.J., *Screening for glycosuria during pregnancy.* Southern medical journal, 1990. **83**(2): p. 156-158.

43. KARABAYIR, N., et al., *Diyabetik anne çocuklarında morbidite.* Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi, 2011. **3**(3): p. 139-146.

44. Schaefer-Graf, U.M., et al., *Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes.* American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182**(2): p. 313-320.

45. Mahony, R., et al., *Outcome of second delivery after prior macrosomic infant in women with normal glucose tolerance.* Obstetrics & Gynecology, 2006. **107**(4): p. 857-862.

46. Getahun, D., et al., *Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004.* American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **198**(5): p. 525. e1-525. e5.

47. Tanı, O. and T. Kılavuzu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.* Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2018.

48. Pettitt, D.J., et al., *Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring.* Diabetes, 1985. **34**(Supplement 2): p. 119-122.

49. Jovanovic, L. and C.M. Peterson, *Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient.* Diabetes Care, 1982. **5**: p. 24-37.

50. Cunningham, F., *Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Williams Obstetrics.* McGraw-Hill Companies, 2001. **21**: p. 567-618.

51. Fauci, A.S., et al., *Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill*. 2008, Medical Publishing Division.

52. Galindo, A., et al., *Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus.* 2006.

53. Persson, M., M. Norman, and U. Hanson, *Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study.* Diabetes care, 2009. **32**(11): p. 2005-2009.

54. Jensen, D.M., et al., *Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study.* Diabetes care, 2004. **27**(12): p. 2819-2823.

55. Evers, I.M., H.W. de Valk, and G.H. Visser, *Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands.* Bmj, 2004. **328**(7445): p. 915.

56. Eidem, I., et al., *Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes.* Diabetologia, 2011. **54**(11): p. 2771-2778.

57. Rush, R., et al., *Contribution of preterm delivery to perinatal mortality.* Br Med J, 1976. **2**(6042): p. 965-968.

58. Jolly, M.C., et al., *Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2003. **111**(1): p. 9-14.

59. Naylor, C.D., et al., *Cesarean delivery in relation to birth weight and*

gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Jama, 1996. **275**(15): p. 1165-1170.

60. Virjee, S., S. Robinson, and D. Johnston, *Screening for diabetes in pregnancy.* Journal of the Royal Society of Medicine, 2001. **94**(10): p. 502-509.

61. Persson, B. and U. Hanson, *Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus.* Diabetes care, 1998. **21**: p. B79.

62. Dashe, J.S., et al., *Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes.* American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182**(4): p. 901-904.

63. Idris, N., et al., *Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2010. **36**(3): p. 338-343.

64. Yanit, K.E., et al., *The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes.* American journal of obstetrics and gynecology, 2012. **207**(4): p. 333. e1-333. e6.

65. Ali, S. and A. Dornhorst, *Diabetes in pregnancy: health risks and management.* Postgraduate medical journal, 2011. **87**(1028): p. 417-427.

66. O'Sullivan, J.B., et al., *Gestational diabetes and perinatal mortality rate.* American journal of obstetrics and gynecology, 1973. **116**(7): p. 901-904.

67. Temple, R., et al., *Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. **113**(11): p. 1329-1332.

68. Scott, J.R., *Danforth's obstetrics and gynecology*. Vol. 597. 2003: Lippincott williams & wilkins Philadelphia.

69. Ogata, E., *Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers.* Diabetes Reviews, 1995. **3**(4): p. 652.

70. Rey, E., D. Monier, and M.-C. Lemonnier, *Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes.* Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale, 1996. **19**(6): p. 406-415.

71. Bental, Y., et al., *Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation).* Pediatrics, 2011. **128**(4): p. e848-e855.

72. Hartling, L., et al., *Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research.* Annals of internal medicine, 2013. **159**(2): p. 123-129.

73. Poprzeczny, A.J., et al., *The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2018. **125**(12): p. 1558-1566.

74. Catalano, P.M., et al., *The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes.* Diabetes Care, 2012. **35**(4): p. 780-6.

75. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes.* New England journal of medicine, 2005. **352**(24): p. 2477-2486.

76. Weisz, B., et al., *One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study.* Journal of Perinatology, 2005. **25**(4): p. 241-244.

77. Jovanovic, L., *American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and discussion: Therapeutic interventions.* Diabetes care, 1998. **21**: p. B131.

78. *ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists.* Int J Gynaecol Obstet, 1995. **48**(3): p. 331-9.

79. *Gestational Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2004. **27**(suppl 1): p. s88-s90.

80. Dempsey, J.C., et al., *Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during*

pregnancy. American journal of epidemiology, 2004. **159**(7): p. 663-670.

81. Plagemann, A., *Maternal diabetes and perinatal programming.* Early human development, 2011. **87**(11): p. 743-747.

82. Uvena-Celebrezze, J., et al., *Relationship of neonatal body composition to maternal glucose control in women with gestational diabetes mellitus.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2002. **12**(6): p. 396-401.

83. Association, A.D., *14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2019.* Diabetes care, 2019. **42**(Supplement 1): p. S165-S172.

84. Jovanovic-Peterson, L., E.P. Durak, and C.M. Peterson, *Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes.* Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(2): p. 415-9.

85. Artal, R., R. Wiswell, and Y. Romem, *Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients.* Diabetes, 1985. **34 Suppl 2**: p. 78-80.

86. Nankervis, A., et al., *ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia.* Modified June, 2014.

87. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Gestational diabetes mellitus.* Practice bulletin, 2013. **137**: p. 1-11.

88. *Standards of medical care in diabetes--2013.* Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S11-66.

89. Tempe, A. and R.D. Mayanglambam, *Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013. **39**(6): p. 1147-1152.

90. Hebert, M., et al., *Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice.* Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009. **85**(6): p. 607-614.

91. Sénat, M.-V., et al., *Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial.* Jama, 2018. **319**(17): p. 1773-1780.

92. Cheng, Y.W., et al., *Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes.* The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2012. **25**(4): p. 379-384.

93. Schwartz, R.A., et al., *Glyburide transport across the human placenta.* Obstet Gynecol, 2015. **125**(3): p. 583-588.

94. Rowan, J.A., et al., *Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes.* New England Journal of Medicine, 2008. **358**(19): p. 2003-2015.

95. Poolsup, N., N. Suksomboon, and M. Amin, *Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis.* PloS one, 2014. **9**(10): p. e109985.

96. Balsells, M., et al., *Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2015. **350**.

97. Landi, S.N., et al., *Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs insulin treatment for gestational diabetes.* JAMA pediatrics, 2019. **173**(2): p. 160-168.

98. Ijäs, H., et al., *A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2015. **122**(7): p. 994-1000.

99. Rowan, J.A., et al., *Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age.* Diabetes care, 2011. **34**(10): p. 2279-2284.

100. Tertti, K., et al., *Neurodevelopment of two-year-old children exposed to metformin and insulin in gestational diabetes mellitus.* Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2015. **36**(9): p. 752-757.

101. Wouldes, T.A., et al., *Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes.* Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2016. **101**(6): p. F488-F493.

102. Rowan, J.A., et al., *Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up*

(MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. BMJ Open Diabetes Research and Care, 2018. **6**(1): p. e000456.

103. Association, A.D., *Management of diabetes in pregnancy.* Obstetrical & Gynecological Survey, 2017. **72**(5): p. 264-266.

104. Mellitus, G.D., *ACOG Practice Bulletin.* Obstetrics & Gynaecology, 2013. **406**.

105. Whalen, K.L. and J.R. Taylor, *Gestational diabetes mellitus*, in *Pharmacotherapy self-assessment program: book 1, endocrine/nephrology*. 2017, ACCP, Lenexa. p. 7-23.

106. Nicholson, W.K., et al., *Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes.* Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2008(162): p. 1-96.

107. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2007. **30 Suppl 2**: p. S251-60.

108. Morin-Papunen, L., et al., *Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial.* The Journal of Clinical Endocrinology, 2012. **97**(5): p. 1492-1500.

109. Creasy, R.K., et al., *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice E-Book: Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features*. 2013: Elsevier Health Sciences.

110. *Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus.* Obstet Gynecol, 2017. **130**(1): p. e17-e37.

111. Moore, L.E., *Insulin*, in *Diabetes in Pregnancy*. 2018, Springer. p. 87-101.

112. Blum, A.K., *Insulin use in pregnancy: an update.* Diabetes Spectrum, 2016. **29**(2): p. 92-97.

113. *ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes.* Obstet Gynecol, 2001.

98(3): p. 525-38.

114. *Gestational diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S88-90.

115. Lurie, S., V. Insler, and Z.J. Hagay, *Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2.* American journal of perinatology, 1996. **13**(05): p. 293-296.

116. Kjos, S.L., et al., *Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management.* American journal of obstetrics and gynecology, 1993. **169**(3): p. 611-615.

117. Alberico, S., et al., *Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2017. **124**(4): p. 669-677.

118. Melamed, N., et al., *Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus.* American journal of obstetrics and gynecology, 2016. **214**(3): p. 364. e1-364. e8.

119. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-s28.

120. Scifres, C.M., et al., *Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus.* Obstetrics & Gynecology, 2015. **126**(5): p. 978-986.

121. Rouse, D.J., et al., *The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound.* Jama, 1996. **276**(18): p. 1480-6.

122. Ryan, E.A. and R. Al-Agha, *Glucose control during labor and delivery.* Current diabetes reports, 2014. **14**(1): p. 450.

123. Blumer, I., et al., *Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(11): p. 4227-49.

124. Group, H.S.C.R., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.* New

England Journal of Medicine, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.

125. Negrato, C.A., R. Mattar, and M.B. Gomes, *Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes.* Diabetology & metabolic syndrome, 2012. **4**(1): p. 1-6.

126. El Mallah, K., et al., *Gestational and pre-gestational diabetes: comparison of maternal and fetal characteristics and outcome.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1997. **58**(2): p. 203-209.

127. Amirikia, H., B. Zarewych, and T.N. Evans, *Cesarean section: A 15-year review of changing incidence, indications, and risks.* American journal of obstetrics and gynecology, 1981. **140**(1): p. 81-90.

128. Barber, E.L., et al., *Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate.* Obstetrics & Gynecology, 2011. **118**(1): p. 29-38.

129. Leung, G.M., et al., *Rates of cesarean births in Hong Kong: 1987–1999.* Birth, 2001. **28**(3): p. 166-172.

130. Ehrenberg, H.M., et al., *The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery.* American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **191**(3): p. 969-974.

131. Zhang, J., et al., *Contemporary cesarean delivery practice in the United States.* American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **203**(4): p. 326. e1-326. e10.

132. Köck, K., et al., *Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2010. **23**(9): p. 1004-1008.

133. Ray, J., et al., *Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT* study.* Qjm, 2001. **94**(7): p. 347-356.

134. Fong, A., et al., *Pre-gestational versus gestational diabetes: a population based study on clinical and demographic differences.* Journal of Diabetes and its Complications, 2014. **28**(1): p. 29-34.

135. Wahabi, H., et al., *Prevalence and complications of pregestational and gestational diabetes in Saudi women: analysis from Riyadh Mother and Baby*

cohort study (RAHMA). BioMed research international, 2017. **2017**.

136. Fong, A., et al., *Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus.* American journal of obstetrics and gynecology, 2014. **211**(6): p. 641. e1-641. e7.

137. Lowe, L.P., et al., *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes.* Diabetes care, 2012. **35**(3): p. 574-580.

138. Nielsen, G.L., M. Møller, and H.T. Sørensen, *HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes.* Diabetes care, 2006. **29**(12): p. 2612-2616.

139. Hughes, R.C., et al., *An early pregnancy HbA1c ≥5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes.* Diabetes Care, 2014. **37**(11): p. 2953-9.

140. Armbruster, D.A., *Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness.* Clinical chemistry, 1987. **33**(12): p. 2153-2163.

141. Roberts, A.B. and J.R. Baker, *Serum fructosamine: a screening test for diabetes in pregnancy.* American journal of obstetrics and gynecology, 1986. **154**(5): p. 1027-1030.

142. Frandsen, E.K., T. Sabagh, and R. Bacchus, *Serum fructosamine in diabetic pregnancy.* Clinical chemistry, 1988. **34**(2): p. 316-319.

143. Grenfell, A., et al., *Pregnancy in diabetic women who have proteinuria.* QJM: An International Journal of Medicine, 1986. **59**(1): p. 379-386.

144. Combs, C.A., et al., *Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia.* Obstetrics and gynecology, 1993. **82**(5): p. 802-807.

145. How, H.Y., et al., *Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus?* American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **190**(3): p. 775-778.

146. Misra, R., *Hydramnios and Oligohydramnios.* Ian Donald's Practical

Obstetric Problem, 6/e, 2006: p. 364.

147. Martínez-Frías, M.L., et al., *Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid.* Journal of Perinatology, 1999. **19**(7): p. 514-520.

148. Kofinas, A. and G. Kofinas, *Differences in amniotic fluid patterns and fetal biometric parameters in third trimester pregnancies with and without diabetes.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2006. **19**(10): p. 633-638.

149. Pedersen, J. and G. Jørgensen, *Hydramnios in diabetics amount of amniotic fluid in relation to treatment.* European Journal of Endocrinology, 1954. **15**(4): p. 333-341.

150. Bakhsh, H., et al., *Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: A retrospective cohort study.* BMC pregnancy and childbirth, 2021. **21**(1): p. 1-7.

151. Vainio, M., et al., *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches.* BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2002. **109**(2): p. 161-167.

152. Imperiale, T.F. and A.S. Petrulis, *A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease.* Jama, 1991. **266**(2): p. 260-264.

153. Greer, I.A. and C. Nelson-Piercy, *Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy.* Blood, 2005. **106**(2): p. 401-407.

154. Golay, A. and J. Ybarra, *Link between obesity and type 2 diabetes.* Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2005. **19**(4): p. 649-663.

155. Malone, J.I. and B.C. Hansen, *Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?* Pediatric diabetes, 2019. **20**(1): p. 5-9.

156. Yang, J., et al., *Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies.* Obstetrics & Gynecology, 2006. **108**(3): p. 644-650.

157. Yeagle, K.P., et al., *Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates?* International journal of women's health, 2018. **10**: p. 603.

158. Onal, E.E., et al., *Are the neonatal outcomes similar in large-for-gestational age infants delivered by women with or without gestational diabetes mellitus?* World Journal of Pediatrics, 2012. **8**(2): p. 136-139.

159. Gutaj, P. and E. Wender-Ozegowska, *Diagnosis and management of IUGR in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus.* Current diabetes reports, 2016. **16**(5): p. 39.

160. Ornoy, A., *Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia.* Reproductive toxicology, 2011. **32**(2): p. 205-212.

161. Ogonowski, J., et al., *Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care.* Diabetes research and clinical practice, 2008. **80**(3): p. 405-410.

162. Yang, J., et al., *Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies.* Obstet Gynecol, 2006. **108**(3 Pt 1): p. 644-50.

163. Yang, G.-R., T.D. Dye, and D. Li, *Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in upstate New York.* Diabetes research and clinical practice, 2019. **155**: p. 107811.

164. Sermer, M., et al., *The Toronto tri-hospital gestational diabetes project: A preliminary review.* Diabetes care, 1998. **21**: p. B33.

165. Lawlor, D., et al., *Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort.* Diabetologia, 2010. **53**(1): p. 89-97.

166. Abu-Heija, A.T., M. Al-Bash, and M. Mathew, *Gestational and pregestational diabetes mellitus in Omani women: comparison of obstetric and perinatal outcomes.* Sultan Qaboos University Medical Journal, 2015. **15**(4): p. e496.

167. Hod, M. and U. Simeoni. *Maternal, fetal and neonatal complications of diabetic pregnancy-delivering optimal care while awaiting for cure*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009. Elsevier.

168. Abu-Heija, A.T., M. Al-Bash, and M. Mathew, *Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus in Omani Women: Comparison of obstetric and perinatal outcomes.* Sultan Qaboos Univ Med J, 2015. **15**(4): p. e496-500.

169. Yogev, Y., E.M. Xenakis, and O. Langer, *The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control.* American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **191**(5): p. 1655-1660.

170. Bryson, C.L., et al., *Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension.* American journal of epidemiology, 2003. **158**(12): p. 1148-1153.

171. Coustan, D.R., *Gestational diabetes.* Diabetes in America, 1995. **2**: p. 703-717.

172. Demirpençe, S., et al., *Gebelik öncesi diyabeti olan ve gebelikte diyabeti gelişen anne bebeklerinde doğum sonrası komplikasyonlar ve doğuştan kalp hastalıklarının öngördürücüleri.* Turk Pediatri Ars, 2014. **49**: p. 299-306.

173. Fantz, C.R., et al., *Thyroid function during pregnancy.* Clinical Chemistry, 1999. **45**(12): p. 2250-2258.

174. Becker, K.L., *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.

175. Agarwal, M.M., et al., *Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus.* Gynecol Endocrinol, 2006. **22**(5): p. 261-6.

176. Velkoska Nakova, V., et al., *Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1.* Prilozi, 2010. **31**(2): p. 51-9.

177. Shahbazian, H., et al., *Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes.* Pakistan journal of medical

sciences, 2013. **29**(2): p. 638.

178. Melamed, N. and M. Hod, *Perinatal mortality in pregestational diabetes.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. **104**: p. S20-S24.

179. Mitanchez, D., et al., *The offspring of the diabetic mother–short-and long-term implications.* Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2015. **29**(2): p. 256-269.

180. Rudge, M.V.C., et al., *Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes.* Gynecologic and Obstetric Investigation, 2000. **50**(2): p. 108-112.

181. Billionnet, C., et al., *Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012.* Diabetologia, 2017. **60**(4): p. 636-644.

182. Cundy, T., et al., *Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus.* Diabetic Medicine, 2000. **17**(1): p. 33-39.

183. Narchi, H. and N. Kulaylat, *Heart disease in infants of diabetic mothers.* Images in paediatric cardiology, 2000. **2**(2): p. 17.

184. Ferencz, C., et al., *Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study.* American journal of epidemiology, 1985. **121**(1): p. 31-36.

185. Martínez-Frías, M.L., *Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies.* American journal of medical genetics, 1994. **51**(2): p. 108-113.

186. Meyer-Wittkopf, M., J.M. Simpson, and G.K. Sharland, *Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **8**(1): p. 8-10.

187. Lisowski, L.A., et al., *Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis.* Herz, 2010. **35**(1): p. 19-26.

188. Rowland, T.W., J.P. Hubbell Jr, and A.S. Nadas, *Congenital heart disease in*

infants of diabetic mothers. The Journal of pediatrics, 1973. **83**(5): p. 815-820.

189. Wu, Y., et al., *Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn.* Diabetes Care, 2020. **43**(12): p. 2983-2990.

190. Tabib, A., et al., *Cardiac malformations in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers.* Iranian journal of pediatrics, 2013. **23**(6): p. 664.

191. Farrar, D., *Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges.* International journal of women's health, 2016. **8**: p. 519.

192. Johns, E.C., et al., *Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications.* Trends in Endocrinology & Metabolism, 2018. **29**(11): p. 743-754.

193. Zawiejska, A., et al., *Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. **27**(15): p. 1526-1530.

194. Prakash, G.T., et al., *Maternal and neonatal outcome in mothers with gestational diabetes mellitus.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2017. **21**(6): p. 854.

195. Geurtsen, M.L., et al., *High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes.* Diabetologia, 2019. **62**(10): p. 1880-1890.

196. González-Quintero, V.H., et al., *The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes.* Diabetes care, 2007. **30**(3): p. 467-470.

197. Wright, A., et al., *Maternal blood glucose control and outcome of diabetic pregnancy.* Postgraduate medical journal, 1982. **58**(681): p. 411-414.