



Gebelikte diyabet: Tanı ve tedavi. Türk Perinatoloji Derneği Uygulama Rehberi

Cihat Şen¹, Murat Yayla², Oluş Api³, Elif Gül Yapar Eyi⁴, Burcu Artunç Ülkümen⁵;
Türk Perinatoloji Derneği Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Acibadem International Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁴Dr. Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

⁵Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Gebelik diyabetinin tanınmasında 50 g glukoz tarama testi ve pozitif tarama olgularında 100 g OGTT ile tanının sağlanması uygulanmakta olan bir yaklaşım iken, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) çalışması sonucu kan şekeri düzeyleri ile gebelik sonuçları arasında doğrusal ilişki olduğu, bunun da her değer artışı ile yakın ilişkili bulunduğunun saptanmasından sonra, yeni bir yaklaşım gündeme gelmiştir. Giderek klinik uygulamada yer bulan 75 g OGTT ile tek seferde ve tek değere dayalı tanı konulması yaklaşımı, gebe popülasyonunun %18'ine tanı koydurmakla beraber, sonrasında yapılan diyet ve egzersiz uygulamasının, gebelik sonuçlarını iyileştirdiği ve hatta gebelik diyabeti tanısı almayan obez olgularda bile gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği ortaya konulmuştur. Gebelik öncesi obezitenin gebelik sonuçları üzerine, gebelik diyabeti tanısı olmadığı halde, etkili olması ve gebelikte kilo artışının kontrol altına alınmasının gebelik sonuçlarını iyileştirmesinin saptanması, konunun önemini daha da gözler önüne sermektedir. Tek değere dayalı 75 g OGTT uygulaması, iki aşamalı önce tarama ve akabinde tanı testi uygulamasına oranla gebelik diyabeti tanısı alan olgu sayısını artırmakla beraber; bu tanıyı alan olgularda diyet-egzersiz uygulamasının, gebede kilo artışını kontrol altına alan ve ayrıca gebelik sonuçları üzerine olumlu etki sağlayan bir durumdur. Kan şekerinin 1-2 haftalık izlemleri ile gliseminin istenen sınırların üzerinde olması, medikal tedaviyi gerektirecektir. Bu ise beklenen ve istenen bir hedef olmaktadır. Bu nedenlerle, her gebeye tek değere dayalı 75 g OGTT uygulanması yeni klinik uygulama olarak yerini almıştır ve tavsiye edilmektedir. Bu klinik uygulama rehberi, Türk Perinatoloji Derneği Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Diyabet, gebelik, OGTT.

Abstract: Diabetes in pregnancy: diagnosis and treatment. Practice Guidelines of Turkish Perinatology Society

While the routine approach for the diagnosis of gestational diabetes is 50-g glucose tolerance test and 100-g OGTT in cases of a positive screen, a new approach was brought to agenda after it was found in the study of Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study that there is a linear relationship between blood glucose levels and gestational outcomes, and this was found to be closely associated with each value increase. It was shown that the approach of establishing diagnosis based on a single value at once with 75-g OGTT which is recently common in clinical practice helps 18% of pregnant population to get diagnosed, and the diet and exercise following the diagnosis improved gestational outcomes and affected gestational outcomes even in obese cases without gestational diabetes. Pregestational obesity having effect on gestational outcomes even though there is no diagnosis of gestational diabetes and finding that keeping weight gain during pregnancy under control is improving gestational outcomes reveal the importance of this matter. While 75-g OGTT procedure based on single value increases the number of cases who are established the diagnosis of gestational diabetes compared to the two-step screening and diagnosis test, diet-exercise practice in cases with such diagnosis is a condition which keeps weight gain during pregnancy under control and also has a positive impact on gestational outcomes. Glycemia being above the desired range with 1-2 weeks of follow-up of the blood glucose will require medical treatment. This is an expected and desired target. Therefore, applying 75-g OGTT based on single value has become the new clinical practice and it is recommended. This clinical practice guideline was prepared by the Diabetes and Pregnancy Study Group of Turkish Perinatology Society.

Keywords: Diabetes, OGTT, pregnancy.

Yazışma adresi: Dr. Cihat Şen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul. e-posta: editor@perinatal.org.tr

Geliş tarihi: 29 Mart 2016; **Kabul tarihi:** 29 Mart 2016

Bu yazının atf künyesi: Şen C, Yayla M, Api O, Yapar Eyi EG, Artunç Ülkümen B; Diabetes and Pregnancy Study Group of Turkish Perinatology Society. Diabetes in pregnancy: diagnosis and treatment. Practice Guidelines of Turkish Perinatology Society. Perinatal Journal 2016;24(2):110-127.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160242009
doi:10.2399/prn.16.0242009
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Bu klinik uygulama rehberi, Türk Perinatoloji Derneği Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu tarafından, son yıllarda gebelik ve diyabet konusunda ortaya çıkan yeni bilimsel veriler ışığında ve ülkemizde tartışmaya söz konusu olan hususlara açıklık getirmek ve klinik uygulamada kolaylık sağlamak amacı ile hazırlanmıştır.

Gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biri olan gebelik diyabeti (GD), “gebelikte ikinci yarıda ortaya çıkan ve gebelik bitince kaybolan bir glukoz metabolizması bozukluğudur”.^[1] Glukoz metabolizması bozukluğu, farklı derecelerde olabilir. Genelde sadece diyet yeterli olurken, bazısında insülin ihtiyacı söz konusu olabilir.

IADSPG (*The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*), WHO (*The World Health Organization*) ve son olarak da ADA (*The American Diabetes Association*) tarafından yapılan ortak tanımlamada, gebelik öncesi diyabetik olan ve ilk kez gebelik sırasında fark edilen olgular ile gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet olguları ayrılmış ve “gebelik diyabeti” ve “aşikar diyabet” olarak iki ayrı tanımlama oluşturulmuştur.^[2-4] Bu durumda “gebelik diyabeti”, gerçekten gebelik sırasında ortaya çıkan ve testler sonucunda gebeliğin ikinci yarısında tanı alan, gebeliğin “diyabetojenik değişiklikleri ile baş edemeyen pankreas” varlığında ortaya çıkan değişimi tanımlar.^[5] Gebeliğin kendisi ‘fizyolojik insülin direnci’ durumudur. “Aşikar diyabet” gebeliğin erken döneminde, gebelik olmayan durum ile hemen hemen benzer metabolik süreçlerin olduğu; daha ilk trimesterde, insülin direncinin henüz çok belirgin olmadığı süreçte tespit edilen diyabet olgularını tanımlamaktadır. Gebelik döneminde yapılan testlerde “aşikar diyabet” kriterlerini karşılamayan, ancak normal bir karbonhidrat metabolizması da saptanmayan olgular da “gebelik diyabeti” tanısı almakta ve ona göre takip ve tedavi edilmektedir.

Prevalans

Yaklaşık olarak %3–25 arasında gebe, GD tanısı almaktadır.^[6] İncelenen popülasyonlardaki GD sıklığının farklı olmasının temel nedeni, toplumdaki Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığındaki farklılıktır.^[7] Ayrıca genç yaşlarda artan maternal obezite başta olmak üzere, azalmış fiziksel aktivite, hazır gıda tüketiminin artışı, anne olma yaşının daha ileri dönemlere kayması ve ırk, prevalans üzerine etkili diğer faktörlerdir.^[7] Aynı zamanda GD tarama modellerindeki farklılıklar, kullanılan eşik değerler, tanısal kriterler GD sıklığında farklı-

lıklar yaratmaktadır. Ancak farklı metodlar ve tanısal kriterler kullanılsa dahi kesin olan tablo, Tip 2 DM ve aynı zamanda GD görülme sıklığının zaman içerisinde –özellikle son 20 yıl içerisinde– ciddi oranda artmış olduğudur.^[5,8]

Fizyopatoloji ve Risk Faktörleri

Gebelikte birlikte, aslında konsepsiyondan hemen sonra endokrin ve metabolik değişiklikler meydana gelir. Maternal metabolizmada meydana gelen bu değişikliklerin temel amacı fetüse yeterli besin sağlamak içindir.^[9] Özellikle fetal büyümenin en hızlı ve dolayısı ile fetal besin ihtiyacının en fazla olduğu son trimesterde, maternal karbonhidrat ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler daha da belirgin hale gelir. Gebelik sırasında lipolitik hormonların plazma düzeyleri artar ve genel olarak maternal yağ kullanımı artar, “glukoz” temel olarak fetüsün kullanımı içindir.^[9] Maternal insülin direnci, metabolik ve hormonal değişikliklerin etkisi ile ikinci trimesterde başlayıp, üçüncü trimesterde belirgin hale gelir. Böylece diyabetojenik etkileri olan hPL (*human placental lactogen*), hPGH (*human placental growth hormone*), östrojen, progesteron, CRH, kortizol, prolaktin, somatostatin ve muhtemelen tümör nekrozis faktör (TNF- α) düzeylerinin artışı ile insülin direnci daha da artmaktadır. Tüm bu değişiklikler yaklaşık olarak gebeliğin 30. haftasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Gebelikte normal fizyolojik değişiklikler sonucu oluşan insülin direnci fetüsün yeterli besini alması ve büyümesi için gereklidir.^[9] Artan insülin direnci ile karşılaşıldığında maternal pankreasın bu duruma uyum sağlayamaması sonucunda, fizyolojik olan bu değişiklikler patolojik bir durum olan GD ile sonuçlanmaktadır.^[5] Aslında GD oluşumunda meydana gelen fizyopatolojik mekanizmalar büyük oranda Tip 2 DM ile benzerlik göstermektedir; her iki durumda da gebelik haftası ilerledikçe insülin direncinde ciddi bir artış olmakta ve insülin cevabı yeterli gelmemektedir.

Gebelik diyabeti için risk faktörleri tanımlanmış olup, bu risk faktörleri olan gebelerde glukoz tarama/tanı testleri yapılması ileri sürülmüştür. Bu risk faktörleri **Tablo 1**'de verildiği üzere sıralanabilir.

Gebelik diyabeti tarama programlarını planlarken incelenen popülasyonun özellikleri önemlidir. Örneğin, Amerika'da popülasyonun sadece %10'u düşük risk grubunda değerlendirilmektedir. Bu nedenle de

Tablo 1. Gebelik diyabeti için risk faktörleri.

- Ailede Tip 2 DM öyküsü olması (özellikle 1.derece akrabalarında)^[10,11]
- Daha önceki gebeliğinde GD öyküsü olması^[11]
- Obezite (vücut kitle indeksi, VKI $\geq 30/m^2$)^[10-12]
 - GD olgularının %60–80 kadarının obez olması dikkat çekicidir. Ayrıca VKI arttıkça GD riski daha da artmaktadır.^[11] Hatta gebelik öncesi hipertansiyon, sınırdan yüksek tansiyon değerleri gibi kardiyometabolik risk faktörleri de artmış GD riski ile birliktedir.^[12]
 - Obezite, inflamatuvar değişiklikler ile birliktedir. Obez kişilerde, inflamatuvar sitokinler—özellikle TNF- α , IL-6, NF κ B, PAI-1 ve CRP düzeylerinde artış mevcuttur.^[13] Obezite ile birlikte kronik olarak artmış olan glukoz seviyeleri vücuttaki nükleik asitler, proteinler gibi temel yapıtaşlarının ileri düzeyde glikolize son ürünler (*advanced glycation end products*, AGE) haline modifikasyonuna neden olur. AGE'nin hızlı ve fizyolojik düzeylerin üzerinde birikimi ise dokularda kalıcı hasarlara yol açar. Bugün artık diyabet olgularında nörodegeneratif hastalıklar, metabolik sendrom ve vaskülopatiler de dahil olmak üzere pek çok hastalığın fizyopatolojisinde AGE oluşumu sorumlu tutulmaktadır.^[14] AGE oluşumuna cevap olarak NF κ B yolağı ile bir dizi inflamatuvar cevap başlatılmakta ve özellikle T-hücrelerinin aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınması ile oluşan doku hasarı, vaskülopati ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır.^[15,16] Bu nedenle obez ve DM hastalarında, miyokard infarktüsü (MI), ateroskleroz, inme gibi komplikasyonların gelişmesi sürpriz değildir.^[16] Aynı mekanizma, gebelik sırasında kronik hiperglisemi ve aynı zamanda obezitenin meydana getirdiği kötü koşullarda yetersiz plasantasyon, preeklampsi, IUGR, ani bebek ölümü gibi temel olarak vasküler komplikasyonların ortaya çıkışını açıklayabilir.
 - Obezite, önlenebilir bir risk faktördür. Bu nedenle ciddiye alınmalı ve prekonsepsiyonel dönemde hasta bilgilendirilmeli ve kilo vermesi sağlanmalıdır.
- Etnik grup^[10,11]
 - Ülkemizde yapılan diyabet prevalansı çalışmalarında 2010 yılında 20 yaş ve üzeri 26.000'in üzerinde kişinin katılımı ile yapılan TURDEP-II sonuçlarına göre DM sıklığı %13.7 olarak tespit edilmiştir.^[17] Diabetes Mellitus grubunun neredeyse yarısı yeni tespit edilen olgulardan oluşmaktadır. Geniş bir coğrafyaya yayılan ülkemizde diyabet prevalansı bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. Kuzey Anadolu Bölgesi %14.5 ile en az prevalans olduğu, Doğu Anadolu Bölgesi ise %18.2 ile en yüksek prevalansın olduğu bölgedir. Ayrıca Doğu Anadolu bölgesi en yüksek prevalansa sahip olmakla birlikte, diyabet farkındalığı en düşük bölge olarak tespit edilmiştir.^[17]
 - 1998 yılında yapılan TURDEP-I çalışması^[18] ile kıyaslandığında, TURDEP-II prevalans çalışmasının ortaya çıkardığı sonuç, ülkemizde diyabet sıklığının %90 oranında ve obezitenin %44 oranında artmış olduğudur.^[17]
 - TURDEP-II çalışmasında dikkat çekici diğer nokta ise, reproduktif dönemde olan kişilerde diyabet prevalansının anlamlı derecede artmış olduğudur.^[17]
 - Tüm dünya nüfusu dikkate alındığında diyabet prevalansı %8.4 kadardır.^[19] Bu veriler ışığında, ülkemiz, dünyada karşılaştırmalı diyabet prevalans çalışmalarında en yüksek prevalansın olduğu bölgelerden biri olarak yer almaktadır.
 - Güney Asya, siyahi Karayipler, Ortadoğu orijinli olanlarda GD sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir.
- 25 yaşından büyük olmak^[10]
- Sigara içmek^[10]
- Makrozomik bebek öyküsü^[5,11]
- Açıklanamayan perinatal kayıp, malformasyonlu bebek öyküsü^[5]
- Maternal doğum kilosunun >4.1 kg ya da <2.7 kg olması^[5]
- Diyabet gelişimine yatkınlık yaratacak tıbbi bir durumun olması (Cushing sendromu, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı, hipertansiyon varlığı gibi)^[5]
- Gebelikler arasında ya da gebelik sırasında çok kilo alınması^[5,11]
- Çoğul gebelik^[11]
- Kısa boy^[11]
- Sedarter yaşam tarzı^[11]

Amerika'da risk odaklı tarama değil, her gebeye tarama yapılması mantıklıdır.^[20] Zaten yukarıdaki risk faktörleri esas alındığında, geriye çok az gebe yüzdesi kalmaktadır. Dolayısı ile risk faktörlerine dayalı tarama yapmak anlamlı gözükmemektedir.

Taramak ve Tanımak Neden Önemli?

Gebelik diyabetinin klinik olarak tanınması temel olarak gebelik komplikasyonlarını önlemek, fetal ve neonatal sonuçları iyileştirmek ve gelecek nesillerdeki uzun dönem etkilerini önlemek açısından önem taşır. GD'ye bağlı olarak gelişen komplikasyonlardan bazıları erken dönemde çıkarken, bazıları uzun dönemde ortaya çıkarlar. GD ile ilişkili fetal komplikasyonlar arasında erken doğum, makrozomi, doğum travması ve ani bebek ölümü sayılabilir.^[21-23] GD'li anne yenidoğanlarında erken dönem komplikasyonlar arasında polisitemi, hiperviskozite, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, respiratuvar distres sendromu (RDS) sayılabilir.^[24,25] Uzun dönem komplikasyonlarında ise GD'li anne bebeklerinde obezite, metabolik sendrom, Tip 2 DM ve hiperaktivite sıklığında artış saptanmıştır.^[26,27] Maternal riskler arasında ise artmış preeklampsi riski, artmış operatif doğum riski ve polihidramniyoz sayılabilir.^[28,29] Ayrıca GD'li annelerde uzun dönemde Tip 2 DM, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı riski artmıştır.^[30,31]

Gebelik diyabetinin erken dönemde tanınması ile preeklampsi riski %40 oranında, makrozomik bebek riski %50 oranında azalmaktadır. Ayrıca omuz distosisi (takılması) ve buna bağlı olarak brakial pleksus felci %60 oranında azalmaktadır. GD'nin erken tanınması ile ölü doğum riski de azalmaktadır.^[32]

Gebelik Diyabetinde Sık Karşılaşılan Obstetrik ve Perinatal Sorunlar

Gebeliğin özellikle son 4–6 haftasında devam eden kronik hiperglisemi varlığının, anatomik olarak normal fetüslerde dahi muhtemelen asidoza bağlı gerçekleşen ani fetal ölümle ilişkili olduğu bilinmektedir.^[33,34] Metabolik kontrolü iyi sağlanmış olan GD olgularında bile, perinatal mortalitede artış olmasa da, fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi ve sarılık riski artmıştır.^[21] Ayrıca ≥ 4500 g olan tahmini fetal ağırlıkta sezaryen doğum önerilmektedir.^[1]

Makrozomi

Gebelik diyabetinde en sık görülen komplikasyondur. Makrozomiyle ilişkili maternal faktörler; hiperglisemi, annenin kilolu olması, gebelik sırasında aşırı kilo alması (>18 kg), ileri anne yaşı ve multiparitedir.^[35,36] Genel obstetrik popülasyonda 4500 gramın üzerinde bebek doğuran kadın oranı yaklaşık %2 iken, bu oranın GD tanılı kadınlarda %4 olduğu saptanmaktadır.^[37] Tedavi altında olmayan GD tanılı kadınların bebeklerinin %20–30'unun 4000 gramın üzerinde doğduğu bildirilmektedir.^[38]

Fetal büyüme hızı özellikle gebeliğin ikinci yarısında artmaktadır. Bu dönemdeki maternal hiperglisemi (özellikle postprandial hiperglisemi) fetal hiperinsülinemiye yol açar ve fetal büyüme tetiklenir. Diyabetik annelerin makrozomik bebekleri normal gebelerin makrozomik bebeklerinden antropometrik olarak farklıdır. Bu fetüslerin omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Bu durum omuz takılması, brakial pleksus yaralanmaları ve klavikula kırığı sıklığını artırır.^[39] Aynı şekilde sezaryen doğumla sonuçlanan sefalopelvik uygunsuzluk daha sıktır. Makrozomi; neonatal hipoglisemi başta olmak üzere diyabetik gebelerdeki diğer metabolik komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Bu bebeklerde terme yakın açıklanamayan ani intrauterin ölüm ve kalpte ventrikül disfonksiyonuna yol açan asimetrik septal hipertrofi daha sıktır.^[40]

Omuz Takılması ve Doğum Travması

Makrozomi, GD'li hastalardan doğan bebeklerde brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıkları ile sonuçlanabilecek omuz takılması sıklığında artışa neden olur. Omuz takılması sıklığı diyabetik annelerden doğan bebeklerde 6–10 kat daha fazladır.^[1] Brakial pleksus hasarları bebeklerin %5–22'sinde kalıcı hasara neden olabilir.^[41]

Müdahaleli ve Sezaryen Doğum

Makrozomi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve prezentasyon anomalilerine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır. Özellikle glukoz kontrolünün yeterince sağlanmadığı olgularda ortaya çıkan makrozomik fetüslerde sezaryen oranı daha da yüksektir. Diyabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nispette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğumun uyarılmasındaki

başarısızlık ve fetal asfiksidir. 4500 g ve üzerinde fetal ağırlık tahmini yapılan diyabetik gebeliklerde sezaryen önerilmektedir.^[1] Bunun dışındaki olgularda normal vajinal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek mantıklı bir yoldur.

Doğumun zamanlaması da diyabetik gebelikler için problemli bir konudur. Şeker kontrolünün iyi sağlandığı pregestasyonel diyabeti olan olgularda 39 haftadan sonra doğum planlanması uygundur.^[42] Ancak –insülin kullansın ya da kullanmasın– GD olgularında kanıta dayalı tıp perspektifinde tavsiye edilebilecek güvenli bir doğum haftası belirlenememiştir.^[1] Dolayısı ile aşikar diyabet olgularında olduğu gibi 39. hafta hedeflenmelidir.

Fetal iyilik hali testlerinin ne kadar sıklıkla yapılması gerektiği ise tartışmalı bir konudur. Metabolik kontrolün iyi sağlanmış olduğu GD olgularında her hekim ve klinik kendi pratik uygulamalarına göre karar verebilir. Ancak glisemik kontrolün zayıf olduğu GD ve pregestasyonel diyabet olguları, fetal asfiksi açısından risklidir ve fetal iyilik halini gösteren testler bu grupta mutlaka yapılmalıdır.^[1] Fetal iyilik halini gösteren testlere hastanın glisemik kontrolüne ve medikal komplikasyonlarına göre (nefropati, vaskülopati gibi) 28–32 hafta arasında başlanabilir.

Hipertansiyon – Preeklampsi

Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. Gebelik diyabeti ile preeklampsi birlikteliği ortaya konulmasına karşın hangi mekanizmalar ile oluştuğu halen tam olarak ortaya konamamıştır. Bu gebelerdeki endotel bozukluğunun, yükselmiş anjiyotensin-2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostasiklin (PGI2) yapmadığı düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5–10 arasında görülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi damarsal sorunları olan diyabetik gebelerde daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı normal olanlara göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır ve anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci ile yüksek kan basıncı ve obezite arasında bağlantı gösterilmiş; ayrıca erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden sorunların glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir.^[43] Yapılan çalışmalarda gestasyonel

diyabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regüle olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla, ortalama arter kan basınçları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insülin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da mevcuttur. Artan glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasındaki ilişki, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[44] Bu sorun diyabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insülin direncinin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma ile insülin direncinin tedavi edilmesinin preeklampsi riskini azaltacağı, hatta insülinin karbonhidrat metabolizmasının dengelenmesinden başka anti-inflamatuar etkilerinin de preeklampsi gelişmesinde koruyucu olabileceği düşünülebilir. On bir randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; insülin ve metformin tedavisinin etkileri karşılaştırıldığında; metformin tedavisi ile gebeliğin indüklediği hipertansiyonda önemli derecede azalma tespit edilmiştir. Ayrıca insülin ya da metformin tedavisi alan gruplar arasında da preeklampsi açısından bir fark saptanmamıştır. Dolayısı ile preeklampsi sıklığı üzerine tedavi etkinliği yönünden insülin ve metformin etkinliği benzer bulunmuştur.^[45]

Polihidramniyoz

Diyabetik gebeliklerin yaklaşık 1/3'ünde polihidramniyoz izlenir. Bu durumda gebe mutlaka fetal malformasyonlar açısından (özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem malformasyonları) değerlendirilmelidir. Ancak diyabetik olgularda polihidramniyoz varlığının perinatal morbidite ya da mortalitede ek bir artışa neden olmadığı düşünülmektedir.^[46]

Neonatal Metabolik Bozukluklar

Gebelik diyabeti olan annelerden doğan bebeklerde hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, hiperbilirubinemi sıklığı artmıştır.

Hipoglisemi

Hipoglisemi insidansı %25–40 olarak bulunmuştur.^[47] İyi plazma glukoz konsantrasyonu sağlanan annelerde de hipoglisemi insidansı yüksek olarak bildirilmiştir.^[48] Özellikle intrapartum glisemik kontrolün, ye-

nidoğanın hipoglisemi riskini belirlediği düşünülmektedir. Hipoglisemi zamanında tanınmaz ve müdahale edilmezse, nöbet, koma ve beyin hasarına neden olabilir. Bu nedenle diyabetik anne bebeğinin metabolik kontrolünün iyi sağlandığından emin olana kadar doğumu takiben şeker takiplerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

Polisitemi ve hiperviskozite

Diyabetik gebeliklerin %5–10'unda tespit edilir. Glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir. Oksijenasyondaki azalmadan ötürü, diyabetik anne bebeklerinin umbilikal kord eritropoetin seviyeleri tipik olarak yüksektir ve bu nedenle polisitemi sıklığı bu bebeklerde artmıştır.^[24] Polisitemi, doğum sonrası hiperbilirubinemi sıklığında artışa; bu durum da fototerapi gereksiniminde artışa neden olur.^[41] Diğer bir olası problem de hiperviskoziteye bağlı olarak doku hasarı ve iskemi gelişmesidir.^[6]

Neonatal hipokalsemi ve hiperbilirubinemi

Neonatal hipokalsemi, diyabetik anne bebeklerinde neredeyse %50'sinde karşılaşılan bir sorundur. Daha sıklıkla yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkar. Hiperbilirubinemi, sağlıklı gebeliklere göre iki kat daha fazladır ve diyabetik anne bebeklerinin %25'inde tespit edilir.^[6] Bir diğer neden de diyabete bağlı olarak gerçekleşen erken doğumlardır.

Doğum Sonrası Uzun Dönem Riskler

Anne açısından uzun dönem riskler

Gebelik diyabeti saptanan kadınların yaklaşık yarısında gelecek 22–28 yıl içerisinde diyabet gelişmektedir.^[1] Diyabetin ne kadar sürede gelişeceği, kişiye özel risk faktörlerine bağlıdır. Etnik grup, obezite, yaş, polikistik over sendromu gibi riskler diyabetin daha hızlı sürede gelişmesine neden olur. Gebeliğinde insülin ihtiyacı olan hastalarda Tip 2 DM gelişme ihtimali daha yüksektir.^[49] Örneğin Latin Amerikan kadınların %60'ında gebeliklerinden sonraki 5 yıl içerisinde diyabet ortaya çıkar.^[1]

Gebelik diyabeti saptananların postpartum 3. aydan sonra metabolik sendrom, ateroskleroz ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu açısından da risk altında oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[50]

Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra %30–50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6–12 haf-

ta içinde yavaşlayarak devam eder. GD'li hastaların çoğunda doğum sonrası erken dönemde kan glukoz değerleri normal seviyelere dönmektedir. Bu nedenle doğum sonrası 6. ve 12. haftalar arasında hastaların glukoz metabolizması açısından değerlendirilmesi, gelecek 5–10 yıl içinde Tip 2 DM gelişimi riskinin belirlenmesi ve hasta takip stratejisinin belirlenmesinde çok önemli yere sahiptir.^[51,52]

Fetüs açısından uzun dönem riskler

Diyabetik anne bebeklerini ileride diyabet gelişimi yönünden izleyen araştırmacılar, bu bebeklerde diyabetik olmayan annelerin bebeklerine göre 20 kat daha sık diyabet geliştiğini bildirmişlerdir.^[42] Aynı zamanda bu bebeklerde obezite sıklığı da artmıştır. Annedeki diyabetin fetüste ileride gelişecek obeziteye hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. GD, Tip 1 DM ve diyabet olmayan gebeliklerin bebeklerinin kıyaslandığı yeni bir prospektif çalışmada, GD gebeliklerinden doğanlarda 11 yaşında iken 1/3'ünün fazla kilolu ya da obez olduğu tespit edilmiştir. Bu oran Tip 1 DM ya da diyabetik olmayan gebeliklerden doğanlara göre iki kat fazla bulunmuştur.^[53,54] Ayrıca bu çalışmanın diğer önemli bir noktası, GD saptanan anne çocuklarında 2, 8 ve 11. yaşlarda fazla kilolu olma riskini –ve dolayısıyla erken dönemde insülin direncini– belirleyen en önemli faktörün, erken gebelik döneminde maternal obezite olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gebelik sırasında sigara içmenin de çocukluk döneminde kilolu olma riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç GD tedavisinden ve makrozomik doğumdan bağımsız olarak tespit edilmiştir.^[54] Bu çalışmanın sonuçları, çok ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezitenin önlenabilir nedenlerinin ne kadar önemli olduğunu göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Gebelik diyabeti ile ilgili yapılmış en önemli çalışmalardan birisi olan HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) çalışmasında, normal glukoz toleransı olan gebelerde, obez olmanın fetal doğum ağırlığına ortalama ek 174 g etkisi olurken, GD olan gebelerde obez olmanın fetal doğum ağırlığına ortalama ek 339 g etkisi tespit edilmiştir.^[55]

Çocukluk döneminde metabolik sendrom (obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı) risk faktörlerini araştıran bir kohort çalışmada 4 grup oluşturulmuştur.^[27] Makrozomik bebek ve normal glukoz toleransı (LGA+kontrol), makrozomik bebek ve GD

(LGA+GD), normal doğum ağırlığı ve normal glukoz toleransı (AGA+kontrol), normal doğum ağırlığı ve GD (AGA+GD) olmak üzere gruplandırılmıştır. Çocukluk döneminde insülin direnci gelişimi LGA+GD grubunda 10 kat daha fazla tespit edilmiştir. Herhangi bir zamanda metabolik sendrom gelişme riski LGA ve AGA kontrol grubunda farklı bulunmamış, fakat LGA+GD grubunda, AGA+GD gruba göre 3.6 kat fazla risk tespit edilmiştir.^[27]

Ayrıca yapılan çalışmalarda pregestasyonel ve GD'li anne çocuklarında okul çağında dikkat bozukluğu ve hiperaktivite sıklığının daha fazla olduğu, motor fonksiyonlarının daha zayıf olduğu tespit edilmiştir. Kognitif fonksiyonlarda bir değişiklik saptanmamıştır.^[6]

Glukoz Testlerinin Faydaları

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. Ancak kanıta dayalı tıp perspektifinde, şu andaki verilerimiz gösteriyor ki; GD ile ilgili tarama ve tanı testleri yapılması, GD'nin tanınması ve uygun yönetim planlarının yapılması, başta makrozomi, omuz takılması ve preeklampsi olmak üzere erken dönem neonatal ve maternal morbiditelerin azaltılması ve uzun dönemde anne ve bebeği bekleyen metabolik sendrom ve ilişkili risklerin zamanında belirlenmesi açısından çok önemlidir.

İkinci trimesterde yapılan tarama ve tanı testleri, tercih edilen teste göre ya tek basamaklı 75 g ya da iki basamaklı olarak 50 g ve gereklilik halinde 100 g glukoz içeren sıvının içilmesi ve daha sonra venöz plazma kan örneği değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu testlerin ciddi bir maternal ya da fetal etkileri bulunmamaktadır. Sadece bazı hastalar hiperozmolar içeceğin tüketilmesi ile ilgili (100 g glukozda daha belirgin) sıkıntı yaşayabilirler.^[5] Bu nedenle 75 g glukoz yükleme testi tek seferde tanı testi olarak kabul görmektedir.

Testlerin sonucunda GD çıkması durumunda, öncelikle gebelik haftasına uygun olacak şekilde diyet-egzersiz ve sonrasında gereklilik olması halinde medikal tedavi planlanır. Ayrıca GD ile ilişkili belirtmiş olduğumuz perinatal riskler açısından ailenin bilgilendirilme-

si, prenatal muayene sıklığında artış ve gereklilik halinde erken dönemde fetal monitörizasyon gerekmektedir.^[5] Taramanın yapıldığı ve yapılmadığı durumların modellendiği bir çalışma sonucunda, GD ve Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda belirgin olmak üzere tarama yapmanın Tip 2 DM'in önlenmesi konusunda maliyet anlamında da yararlı olduğunu göstermiştir.^[44] Laboratuvar tarama yöntemi ile değerlendirilmesi gereken hasta sayısında önemli bir azalma olmaksızın, düşük riske sahip hastaların taranmaması GD'li bazı hastaların atlanmasına sebep olabilir.

Glukoz Testleri

Normal koşullarda glukoz tolerans testi yapılırken maternal venöz plazma değişiklikleri şu şekildedir: Açlık kan şekeri (AKŞ) 80–90 mg/dl arasındadır; yaklaşık 4–5 dakika içerisinde 75 g glukoz içeren sıvı tüketilir ve 30–40 dakika içerisinde KŞ 130–140 mg/dl düzeylerine kadar çıkar, 120–150 dk içerisinde AKŞ düzeyinden biraz daha aşağı düzeye iner; 180 dakika sonunda AKŞ seviyesine ulaşır.^[56,57] Normal karbonhidrat metabolizması olan kişilerde yaklaşık 2 saat içerisinde tamamen normal sınırlarda olan glukoz seviyelerine dönüşmektedir. Bu testlerin fetüs açısından herhangi bir risk taşıması söz konusu değildir.^[5]

GD ile ilgili olarak hangi taramanın yapılması gerektiği (herkese tarama ya da risk temelli yaklaşım) ve hangi testin kullanılması gerektiği tartışmalıdır.^[58] Bu tartışmanın nedeni tüm dünyada açıkça tanımlanmış herkese tarama kriterlerinin olmamasına ve hangi glukoz intoleransı durumunda tedaviden fayda sağlanacağına açık olmamasından kaynaklanmaktadır. Burada hangi tarama testinin uygulanacağı, taramanın amaçları, fiyat-fayda dengesini de göz önünde bulundurarak yapılmalıdır.

50 g glukoz testi sonucunda anormallik olanlara 100 g OGTT yapılması ile GD tanısında gecikmeye neden olunmakta ve aynı zamanda %10–20 oranında yüksek yanlış negatif sonuçları içerdiğini belirten yayınlar mevcuttur.^[59]

50 g glukoz yükleme testinde eşik değer konusunda görüş ayrılığı mevcuttur. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların %10–15'inde 3 saatlik OGTT'ye geçilmektedir ve tanısız test yapılan olguların da %20–40 kadarında GD tespit edilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite %80, seçicilik ise

%90 olmakta ve olguların yaklaşık %20'sinin tanısı gözden kaçmaktadır.^[59]

Olguların %10'unda glukoz yükleme testindeki serum glukoz düzeyi 130 mg/dl ile 140 mg/dl arasındadır. Bu nedenle glukoz yükleme testinde sınır değer 130 mg/dl'ye düşürüldüğünde testin duyarlılığı %90'a yükselmekte ancak tanısız testlere yönlendirilen hasta sayısı %60 artmaktadır. 2002 yılında yapılan bir çalışmada GD tarama yöntemleri için duyarlılık ve seçicilik değerleri tespit edilmiş ve bu değerler **Tablo 2**'de özetlenmiştir.^[60] Son olarak, ADA ve ACOG serumda glukoz eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir.^[1,2]

İki Basamaklı Glukoz Testi

50 g GTT'nin venöz serumda bakılan eşik değerleri ve değerlendirilmesi şu şekildedir:^[1] 50 g GTT <140 mg/dl ise tanı testine gerek yoktur. Bu durumda negatif prediktif değer yaklaşık %85–90 arasındadır. Yani 140 mg/dl altındaki glukoz değerlerinde GD'yi atlama şanssızlığımız %10–15 dolayındadır.^[1]

50 g GTT 140–180 mg/dl arası ise, tanı amaçlı 3 saatlik 100 g OGTT uygulanır. 100 g OGTT'de şu değerlerden 2 tanesinin pozitif olması durumunda GD tanısı konulmaktadır: AKŞ >95 mg/dl, 1. saat KŞ >180 mg/dl, 2. saat KŞ >155 mg/dl, 3. saat KŞ >140 mg/dl, 50 g GTT ≥180 mg/dl ise hastaya direkt olarak GD tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Tek Basamaklı Glukoz Testi

2010 yılında IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) GD tanısı için yeni kriterler önermiştir. Bu tanı kriterleri çok uluslu 25000 gebenin sonuçlarının incelendiği HAPO çalışması ile ortaya konulmuştur.^[61] Yeni IADPSG kriterleri esas olarak >90 persentil olan parametrelerin perina-

Tablo 2. GD tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve seçicilikleri.^[60]

Tarama yöntemi	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
50 g GTT (1. saat 140 mg/dl)	59	91
75 g OGTT	79	83

tal riskine odaklanarak hazırlanmıştır. Buna göre ilk prenatal vizitte, AKŞ ve HbA1c ya da spot kan şekeri (sKŞ) bakılması önerilir. Eğer AKŞ >126 mg/dl, HbA1c >%6.5 ya da sKŞ >200 mg/dl ise aşikar diyabet olarak düşünülüp tedavi edilmesi önerilmektedir. Şayet sonuçlar aşikar diyabet ile uyumlu değil, ancak AKŞ \geq 92 mg/dl, fakat <126 mg/dl ise GD olarak düşünülüp tedavi edilmesi önerilir. Eğer AKŞ <92 mg/dl ise 24–28 gebelik haftaları arasında 75 g OGTT ile test yapılması önerilmektedir. 75 g OGTT tanı kriterleri ise şu şekilde sıralanabilir: AKŞ >126 mg/dl ise aşikar diyabet ile uyumludur. Şu verilerden en az bir pozitif değer olması GD tanısı ile uyumludur: AKŞ \geq 92 mg/dl, 1. saat KŞ \geq 180 mg/dl, 2. saat KŞ \geq 153 mg/dl.

Hangi Glukoz Testini Yapalım?

IADPSG kriterleri, daha önce kullanılan algoritmalara göre ilk trimesterde tarama yapılması ve sonuç negatif ise ikinci trimesterde tekrar 75 g OGTT ile tarama önermesi ile farklılık göstermektedir.^[2] ACOG, riskli grupta ilk trimesterde tarama yapılmasını önermektedir. IADPSG kriterleri uygulandığı takdirde, tanı alan GD olguları %18'lere çıkmış olup ACOG tarafından benimsenmemiştir.^[1]

Gebelik diyabeti tanısı için optimal bir yaklaşım olmamasından dolayı 2013 yılında *National Institutes of Health* (NIH) bir konsensüs toplantısı yaparak en uygun tanısız yaklaşımın belirlenmesini hedeflemiştir.^[2] İlgili 97 çalışmanın (6 randomize kontrollü, 63 prospektif kohort çalışması ve 28 retrospektif kohort çalışması) sonuçları irdelenerek varılan sonuçta, artan glukoz değerleri ile makrozomi, primer sezaryen oranları ve 75 g OGTT'de artan glukoz değerleri ile sürekli ve pozitif anlamda ilişki tespit edilmiştir. 50 g OGT daha yüksek negatif prediktif değer ile birlikte suboptimal pozitif prediktif değere sahiptir.

Tek basamaklı ve iki basamaklı taramayı karşılaştırarak maliyet analizi yapılan bir prospektif randomize kontrollü çalışmada, iki basamaklı taramanın maliyet açısından biraz daha uygun olduğunu belirtilmektedir.^[62] Ancak aradaki maliyet farkının çok belirgin olmaması yanında, daha geniş bir gebe grubuna diyet-egzersiz programı uygulanmasının, sadece glukoz seviyesi üzerinde değil aynı zamanda gebelik sonuçları üzerinde de olumlu sonuçlar sağlaması, göz ardı edilmesi gereken önemli bir husustur.

Ülkemizdeki Tip 2 diyabet sıklığı, kolay tolere edilebilirliği, tek seferde yapılabilmesi ve aynı zamanda tanı testi olması nedeni ile, tek değer pozitifliğine dayalı 75 g OGTT'nin tüm gebelere uygulanması en doğru yaklaşım olarak ele alınmalıdır.

Kimlere ve Ne Zaman Glukoz Testi?

Amerika Birleşik Devletlerinde, gebelerin %90'ında gebelik sırasında karbonhidrat metabolizmasının dengelenmesini bozabilecek risk faktörlerinden en az bir tanesine sahip oldukları için her gebenin taranması mantıklı bir yaklaşımdır.^[1] Ayrıca GD saptanan gebelerin yaklaşık %20'sinde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır.^[5] Amerika Koruyucu Hizmetler Birimleri (*United States Preventive Services Task Force, USPSTF*) tarafından yapılan sistematik derleme sonucunda; 24 haftadan sonra herkese taramanın yapılması gerektiğini, ancak erken gebelik döneminde herkese taramanın fayda sağlamadığını, risk temelli taramanın ilk prenatal vizitte daha anlamlı olduğunu belirtmiştir.^[61]

Eğer hastanın Tip 2 DM açısından risk faktörü varsa (obezite, VKİ \geq 30 kg/m², GD ya da bozulmuş glukoz metabolizması öyküsü, polikistik over sendromu vb.) ilk prenatal vizitte tarama mantıklı bir yaklaşım olur.^[5] İlk antenatal vizitte risk grubunda AKŞ ile değerlendirilmesi, eğer AKŞ <92 mg/dl ise 24–26 gebelik haftasında 75 g OGTT yapılması daha uygun olacaktır. Eğer ilk tarama negatif ise ya da erken dönemde tarama yapılmadıysa, tarama 24–28 gebelik haftaları arasında yapılmalıdır.^[5]

Glukoz yükleme testleri yapılırken üzerinde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır (**Tablo 3**). Testi ve

Tablo 3. OGTT uygulamasında dikkat edilecek noktalar.

- Test sabah yapılmalıdır.
- En az 8 saat, en fazla 14 saatlik açlık gereklidir.
- En az üç gün kesintisiz diyet (günde en az 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Eğer gebe, test öncesi karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden daha az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.
- Test süresince gebe oturur durumda olmalı, efor sarf etmemelidir.
- Gebe test öncesi 12 saat sigara içmemelidir.
- Açlık glukoz ölçümü öncesi 30 dakika istirahat edilmelidir.
- Açlık glukoz ölçümü sonrasında 75 gram glukoz solüsyonu 5 dakika içinde içilmelidir.

ölçümleri standart hale getirmek ve diğer faktörlerden arındırmak için temel fizyolojik şartlara yakın durumun sağlanması önem arz etmektedir.

Oral Glukoz Testini Tolere Edemeyen Gebelerde Ne Yapalım?

Standart oral glukoz tolerans testini tolere edemeyen gebelerde seri glukoz ölçümü yapılması hiperglisemik koşulları dışlamak açısından mantıklı bir yaklaşım olacaktır.^[5] Özellikle GD için risk faktörleri taşıyan ve tarama testlerini tolere edemeyen gebelerde rastgele AKŞ ve postprandial KŞ ölçümleri yapmak gereklidir. Bu aynı zamanda gastrik bypass ameliyatı geçiren hastalar için de uygun bir yaklaşımdır.^[5] Coustan ve ark. tarafından yapılan derlemeye göre de, 24 haftada AKŞ <85 mg/dl olan gebelerde GD riski çok düşüktür.^[61] Ancak bu değerlerin üzerindeki değerlerde ek testler ve ölçümler gerekmektedir.^[5]

Ayrıca idrarda glukoz taraması, rastgele kan glukoz ölçümü gibi yöntemler de tarama etkinliği açısından değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. HbA1c, taramadan çok tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde anlamlıdır ve en az 60 günlük bir metabolik süreç hakkında bilgi verir.

HbA1c

Yapılan çalışmalarda HbA1c için GD taramasında iyi bir sensitivite ve spesifisiteye sahip eşik değer tespit edilememiştir. Bu konu ile ilgili yapılan dört ayrı çalışmada HbA1c eşik değerleri için 5.0, 5.3, 5.5 ve 7.5 belirlenmiş ve bu değerlere göre GD saptama olasılığı açısından net bir sonuç elde edilememiştir.^[63-66] Agarwal ve ark.'nın 442 hasta ile yaptıkları çalışmada, HbA1c'nin GD taraması açısından zayıf bir test olduğu sonucu çıkarılmıştır.^[63] Uncu ve ark.'nın çalışmasında örneklem büyüklüğü 42 gebe hastadan oluşmakta ve HbA1c'nin ek bir katkı sağlamadığı belirtilmektedir.^[64] HbA1c'nin standardizasyonundaki uyumsuzluklar, her merkezde ölçülememesi, teknik sorunlar ve yüksek maliyeti nedeni ile tarama amaçlı kullanımı ülkemiz açısından uygun görünmemektedir. Ancak glisemik kontrolün takibinde "altın standart" olarak benimsenmektedir.

Yeterli sağlık hizmetinin sağlanamayacağı bölgelerde, 24-28 hafta arasında AKŞ bakılması pratik bir yak-

laşım olabilir. Bu konu ile ilgili Çin'de 24.584 gebenin tarandığı 15 hastanenin verileri ile oluşturulan çalışmada, AKŞ 4.4-5.0 mmol/L (79-90 mg/dL) arasında olan gebelere tanısı 75 g OGTT yapılması ile 2 saatlik tanısı test gerekliliğinde yarı yarıya bir azalma sağlanacağı belirtilmiştir.^[65] Ancak tarama testleri uygulanırken popülasyonun kendi özellikleri gözönünde bulundurularak bir yaklaşım belirlenmelidir. Bu çalışma genelleştirilemez, çünkü etnik özellikler Tip 2 DM prevalansını etkilemektedir ve ayrıca Çin'de yapılmış bu çalışmada farklı eşik değerler kullanılmıştır.^[67]

Şeker Testleri Anne ve Fetüs Açısından Zararlı Olabilir Mi?

Yapılmış çalışmalarda GD tarama ve tanı testleri için konsantrite hiperozmolar glukoz solüsyonlarının tüketilmesinin bazı kişilerde gastrik irritasyon, mide boşalmasında gecikme, bulantı ve daha da az sayıda hasta kusma ile sonuçlanan gastrointestinal ozmotik imbalans nedeni olabileceği gösterilmiştir.^[5] Agarwal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 5142 gebeden %9.8'inin 100 g OGTT'yi tamamlayamadıkları bildirilmiştir. Testin tamamlanamamasındaki en büyük sebep gebenin kusması olmuştur. Olguların %2'sinde; içeceğin gebenin çocukları tarafından içilmesi, test sırasında yemek yenmesi, kanın doğru zamanlarda verilmemesi ve zaman açısından testi bitirmemesi gibi nedenler tespit edilmiştir.^[68] OGTT'nin, anne açısından bu etkilerin dışında herhangi bir yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir.^[5,69]

2014 Cochrane Derlemesi: Farklı Sonuçlar?

2014 yılında yapılan GD taramasının anne ve bebek sağlığını iyileştirmedeki etkisinin incelendiği Cochrane^[70] derlemesinde; 31 çalışma içerisinden kriterlere uyan 4 çalışma (Bergus ve Murphy, 1992; Murphy ve ark., 1994; Griffin ve ark., 2000; Martinez Collado ve ark., 2003) ve 3972 kadın verilerine dayanarak, GD taramasının maternal ve neonatal verileri iyileştirdiğine dair az miktarda yüksek kalitede kanıt tespit etmiştir.^[71-74] Bu çalışmaların yapıldığı yerler sınırlı bölgelerdir. GD riskini ve tarama mantığını düşünürken incelenen popülasyonun özellikleri (etnik grup, beslenme alışkanlıkları gibi) dikkate alınmalı ve ona göre yorumlanmalıdır. 2014 Cochrane derlemesinde yer alan bu

çalışmaların saydığımız zayıf yönlerini göz önünde bulundurularak dikkatle incelenmesinde ve mevcut durumda bu derlemenin sonuçları ve yorumlarına mesafeli durulmasında fayda vardır.

Sonuç olarak hangi taramanın daha uygun olacağına dair daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Tarama yapılan gebe popülasyonunun ancak belirli bir kısmı GD tanısı aldığına göre, karşılaştırma yapacak kadar istatistiksel olarak güçlü, yeterli örnekleme sahip alt grup analizleri yapılmasına gerek vardır. Ayrıca daha basit uygulanan, ancak yine de bazı hastalar tarafından tolere edilemeyen glukoz tolerans testleri yerine kullanılabilir diğer yöntemlerin (kapiller kan şekeri testi, glukozüri gibi) etkinliği için başka çalışmalar yapılması gereklidir.^[70]

HAPO Çalışması: Neden Önemli?

HAPO çalışması, gebelik sırasında çeşitli derecelerde glukoz intoleransının fetal ve perinatal sonuçları nasıl etkilediğine cevap aramak için tasarlanmış epidemiyolojik bir araştırmadır. Uluslararası planlanmış, farklı etnik grupları içeren 25.505 gebenin yer aldığı bir çalışmadır. Primer sonuçlar makrozomi, primer sezaryen sıklığı, neonatal hipoglisemi ve hiperinsülinemi olarak belirlenmiştir. Preterm doğum, preeklampsi, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, omuz takılması ve doğum travması, neonatal yağlanma sekonder sonuçlar olarak belirlenmiştir.^[75] Maternal diyabet sınırlarının altında olan glukoz değerleri ile doğum ağırlığı ve umbilikal kord C-peptid düzeyleri gibi perinatal sonuçlar arasında devamlı bir ilişki bulunmuştur. Gebelik sonuçlarını öngörmede belirli bir eşik şeker düzeyi söz konusu olmadığı gibi, açlık ya da 1. ve 2. saat şeker düzeyleri arttıkça (normal sınırlar içerisinde olsa dahi) gebelik sonuçları ve komplikasyonları ile doğrudan ilişki-sellik içinde olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, diğer bir yorumla aşikar diyabet düzeylerinin altında da olsa, kan şekeri düzeyleri hangi ölçüde kontrol altında tutulursa o ölçüde gebelik sonuçlarına olumlu yansımaları söz konusu olmaktadır.

Ancak “normal” sınırlar içerisinde tespit ettiğimiz açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerinde de kötü gebelik sonuçların görülmesi, tarama modellerinde yeni eşik değerlerin kullanılması gerektiğini düşündürmüştür. HAPO çalışmasının sonuçları ışığında, yeni IADPSG

kriterleri tanımlanmıştır.^[76] Yeni IADPSG kriterlerinde yalnızca tek pozitif değer tanı için yeterli olması ve ayrıca eşik değerlerin hafifçe daha düşük olması sensitiviteyi artırırken, tanı alan GD prevalansını %18'lere çıkarmaktadır.^[1] Bu eşik değerler, doğum ağırlığının, umbilikal kord C-peptid düzeylerinin, makrozomi riskinin 1.75 kat artmış olduğu ortalama glukoz seviyelerine karşılık gelmektedir. Bu eşik değerlere göre GD tanısı alan olgularda, makrozomi, preeklampsi ve preterm doğum riski de 2 kat daha sıktır. Ancak IADPSG kriterleri ile tanı almış GD olgularında tedaviye bağlı olarak gebelik sonuçlarının ne kadar iyileşeceği ya da iyileşip iyileşmeyeceği hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Crowther ve ark. tarafından yapılan, 24–28 haftalarda 75 g OGTT ile tanı alan olgular ile kontrol grubu üzerinde randomize tedavi etkinliği çalışmasında, perinatal komplikasyonların %4'ten %1'e düştüğü gözlenmiştir. Şeker kontrolü, diyet ve gerekli olgularda insülin ile yapılan tedavi programının perinatal morbiditeyi belirgin ölçüde düşürdüğü saptanmıştır.^[48] Benzer bir randomize çalışmayı daha hafif olgu grubunda olmak üzere 2009 yılında Landon ve ark. yayınlamıştır.^[77] Bu çalışmada 24–31 haftalar arasında iki aşamalı 50 g ve 100 g şeker testleri kullanılarak, testlerde anormal değer olan, ancak AKŞ 95 g'ın altında olan gebe grubu üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada uygulanan tedavi programı ile perinatal kayıplar (perinatal ölüm olgusu hiç yok) ve ciddi yenidoğan komplikasyonları azalmamakla beraber, doğum ağırlığı, omuz takılması, sezaryen ve preeklampsi oranlarında belirgin düzelleme saptanmıştır. Bu çalışma ile hafif olgularda bile tedavi etkinliğinin saptanması, HAPO çalışmasında^[75] şeker düzeyi ile perinatal sonuçların belli bir eşik değer söz konusu olmaksızın doğrudan ilişkili olması ile uyum göstermektedir. Gebelik diyabeti tanısı konulan olgu oranlarının 75 g ve tek değer kullanılması ile 2 kat artması bir dezavantaj olarak görünmekle beraber, Landon ve ark.'nın^[77] çalışmasının sonuçlarına göre bakıldığında avantaj olarak gözükmektedir.

HAPO çalışması ile ortaya konulan şeker düzeyi ile perinatal sonuçlar arasındaki doğrusal ilişki (düşük şeker düzeylerinde de), diyet-egzersiz programının önemini ve etkinliğini ortaya çıkarmaktadır. Bu anlamda tüm gebelere 75 gr ve tek değer OGTT yapılması gebelik diyabeti tanısı oranlarına ikiye katlamakla beraber, diyet-egzersiz programını gebelere uygulama ve

dolayısı ile perinatal sonuçları düzeltmeye olanak sağlamaktadır. Kısa dönem sonuçlar üzerine etkinliği, Crowther ve ark.^[48] ile Landon ve ark.^[77] tarafından yayınlanan çalışmalar ile ortaya konulmuş olmasına rağmen, uzak sonuçlar üzerinde etkinliğini gösteren bir çalışma henüz mevcut değildir. Bu yeni tanı ve tedavi yaklaşımının etkinliği üzerinde daha fazla çalışma sonuçları ile durum daha da belirginleşecektir.

Hastalarımıza Glukoz Testi Açısından Ne Önermeliyiz?

Perinatal Tıp Vakfı ve Türk Perinatoloji Derneği olarak, kanıta dayalı tıp perspektifinde GD taramasında ülkemizde uygulanabilecek bir tarama modelini ortaya koymaya çalıştık. Ülkemiz koşullarında tek basamaklı 75 g tanısallık test, maliyet açısından ve hasta uyumu açısından daha uygun görünmektedir. Özellikle GD komplikasyonları göz önüne alındığında, fetüsü ve anneyi söz konusu komplikasyonlardan korumak adına, mevcut bilgilerimiz ışığında tanı yapmak kanıta dayalı ve bilimsel bir yaklaşımdır.

Konu ile İlgili Ülkemizde Yapılan Çalışmalar

Gebelik öncesi yüksek maternal vücut kitle indeksinin gebelik sonuçlarına etkisinin incelendiği bir çalışmada, gebelik öncesi VKİ'nin daha çok operatif doğumla ve daha çok neonatal problemlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[78] Göymen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada GD prevalansı %21.1 olarak bulunmuştur.^[79] Yine aynı çalışmada iki basamaklı ya da tek basamaklı tarama yapıldığında GD oranları açısından fark saptanmadığı ileri sürülmüştür.^[79] GD tanı ve taramasında maternal serum leptin ve malon dialdehit (MDA) seviyesini inceleyen bir çalışmada, GD olgularında leptin, MDA ve HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğu, ancak saptanan bulguların GD taramasında yapılmakta olan testlerin özgüllüğünü artırıcı nitelikte olduğu belirtilmiştir.^[80] GD tanı ve taramasında maternal serum adiponektin ve leptin ölçümlerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, 75 g OGTT yapılan grupta adiponektinin, leptine göre daha sensitif, ancak eşit seçiciliğe sahip olduğu gösterilmiştir. İki basamaklı tarama yapılan grupta ise, adiponektin anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[81]

690 gebenin 50 g tarama ve 100 g OGTT sonuçlarının fetal makrozomi açısından değerlendirildiği bir çalışmada; 50 g tarama sonucu 140 mg/dl'nin üzerindeki hastaların 100 g OGTT pozitif olmasa bile gestasyonel diyabet hastaları gibi fetal makrozomi açısından yakından izlenmeleri gerektiği öne sürülmüştür.^[82] Makrozomik fetüslerde etiyolojik faktörlerin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, maternal yaşın >35 olması, yüksek parite, maternal boy ortalamasının yüksek olması, gebelikte alınan kilonun >12 kg olması, HbA1c yüksekliği, mevcut gebelikte polihidramniyoz olması ve makrozomili bebek hikayesi fetüste makrozomi riskini arttıran faktörler olarak düşünülmüştür.^[83]

Gebelikte Tip 1 / Tip 2 Diyabet

Diyabet yaşamı önemli ölçüde etkileyen bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Retinopati, nefropati ve damar hastalıkları gibi uzun dönem komplikasyonlara yol açan bir kronik hastalıktır. İngiltere'de kadınların %2-5'inde görülmektedir. Bu grubu %5 oranında Tip 2 diyabet, %7.5 oranında Tip 1 ve %87.5 oranında da gebelik diyabeti oluşturmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin oranının giderek artmakta olduğu bilinmektedir. Özellikle Tip 2 diyabet; Afrika, Karayipler, Güney Asya, Ortadoğu ve Çinliler'de özellikle daha sık olarak gözlenmektedir.^[6-8]

Diyabetik gebelerde (Tip 1 ve Tip 2) düşük, preeklampsi ve erken doğum sık olarak gözlenmektedir. Bunun yanında retinopatinin gebelikte kötüleşebileceği hatırlanmalıdır. Ölü doğum, konjenital anomaliler, makrozomi, doğum travması, Perinatal mortalite ve hipoglisemi gibi doğum sonrası uyum problemleri daha sık rastlanmaktadır.^[22,23,31]

Diyabetli hastalarda başarılı bir izlem oluşturmanın ilk basamaklarından biri, sağlık ekibi ile hasta arasında iyi bir iletişim oluşturulması gelmektedir. Diyabet ve gebelik konusundan ayrıntılı bilgilendirme yapılmasının yanında bu bilgilendirmenin yazılı olarak kendilerine verilmesinde fayda vardır. Böylece ihtiyaç duyulduğunda başvuracağı bir dayanak teşkil etmektedir.

Perinatal Tıp Vakfı ve Türk Perinatoloji Derneği, aşikar diyabet ve gebelik olgularında **Tablo 4'**de belirtilen uygulamaların iyi perinatal sonuçları elde etmede önemli olduğunu vurgulamakta ve tavsiye etmektedir (**Öneri 1-7**).

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Tablo 4. Gebelik ve diyabet yönetimi.

<p>Gebelik öncesi</p> <ul style="list-style-type: none"> Gebelik öncesi şeker düzeyinin iyi düzenlenmesi ve gebelik sonrasında da bunun sürdürülmesinin önemi anlatılmalıdır. Böylece düşük, konjenital malformasyon, ölü doğum ve yenidoğan ölümünün önüne geçilebilmesinin mümkün olacağını bilincine vardırılmalıdır. <ul style="list-style-type: none"> Diyet, kilo ve egzersizin önemi Gebelik esnasında gelişen hipoglisemiler Gebelik bulantı-kusmalarının şeker kontrolünü nasıl etkileyebileceği İri bebek durumunun doğum travması, doğum eylemi uyarılması ve sezaryen olasılıklarını artıracak Gebelik öncesi (gerekli ise tedavisinin yapılması) ve esnasında diyabetik retinopatinin durumun kontrolünün önemli olduğu Yenidoğan hipoglisemisinin önlenmesi için doğum eyleminde şeker düzeyinin iyi sağlanması ve doğum sonrası bebeğin erken beslenmesinin önemi Doğum sonrası geçici süre de olsa bebekte özel ya da yoğun bakıma gerek duyulabilecek durumların gelişebileceği gebelik öncesinden bilgilendirilmelidir. Ergenlik döneminde başlamak üzere bu hastalara plansız bir gebeliğin istenmeyen bir durum olacağı ve iyi bir doğum kontrol uygulaması ve şayet bırakılacaksa bundan evvel hekim görüşmesi ile gebelik öncesi planlamanın çok önemli olduğu bilinci yerleştirilmelidir. Gebelik planlayan şeker hastaları için: <ul style="list-style-type: none"> Gebelikte diyabete bağlı risklerin, diyabet süresi ile ilişkili olduğu İyi bir şeker kontrolü sağlanıncaya (HbA1C düzeyinin %6.1'in altında olması) kadar doğum kontrolü uygulanmasının önemi Şeker düzeyi hedefleri, şeker izlemi, gerekirse tedavi seçenekleri, diyabet ve gebeliğe bağlı sorunların tedavi seçenekleri hakkında Gebelik esnasında daha sıkı işbirliği gerekliliği ve acil durum gibi yönetim planlarının hazırlanması kişi ile ayrıntısı ile görüşülmelidir. Gebe kalmayı planlayanlar için diyet düzenlemesini yapmış olması Gebe kalmayı planlayan ve VKI 27'nin üzerinde olanların kilo verme programını uygulamaları ve bunun öneminin anlatılması Gebe kalmayı planlayanların, nöral tüp defekti olasılığını azaltmak amacı ile mutlaka 5 mg/gün folik asit almalarının önemi anlatılmalıdır. Mutlaka şeker ölçümlerini kendisi tarafından yapılması ve saatleri ile kayıt altına alınmasının önemi belirtilmelidir. Özellikle Tip 1 diyabetiklerin şeker düzeyleri yükseldiğinde veya kendilerini iyi hissetmediklerinde çubuklar ile ketonüri kontrolü yapmalarının gerekliliği belirtilmelidir.
<p>Gebelikte diyabet ilaçlarının güvenilirliği</p> <ul style="list-style-type: none"> İnsüline destek veya tek başına kullanılan metforminin şeker düzeylerini sağlamada etkin bir ilaç olduğu anlatılmalıdır. Diğer diyabetik ilaçlar gebelikten önce kesilmeli ve insüline geçilmelidir. Bilinmelidir ki; hızlı etkili insülin analogları (aspart ya da lispro) gebelikte kullanıldığında fetüs veya yenidoğan üzerine kötü etkileri olduğu yapılan klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. İnsülin tedavisi altında olan ve gebe kalmayı planlayanlara belirtilmelidir ki; uzun etkili insülin analoglarının gebelikte kullanımı hakkında yetersiz bilgi vardır ve bu nedenle NPH insülin halen tercih edilen bir seçenektir.
<p>Gebelikte diyabetik komplikasyonların tedavi güvenilirliği</p> <ul style="list-style-type: none"> ACE inhibitörleri ve anjiyotensin-2 reseptör antagonistleri gebelikten önce kesilmelidir veya öğrenilir öğrenilmez kesilmelidir. Bunların yerine diğer alternatif tedavilere geçilmelidir. Statinler gebelik öğrenilir öğrenilmez kesilmelidirler.
<p>Gebelik öncesi retina değerlendirilmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> Diyabetiklerin gebelikten önce mutlaka retina değerlendirilmesi yaptırılması (son 6 ay içinde yapılmadı ise) gereklidir Bu değerlendirilmenin mutlaka damla sonrası dijital görüntüleme ile yapılmasında yarar vardır.
<p>Gebelik öncesi böbreklerin değerlendirilmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> Doğum kontrolünü bırakmadan önce mutlaka mikroalbüminüri dahil olmak üzere böbrek değerlendirilmesinin yapılması önemlidir. Eğer kreatinin 120 ve üzerinde ise ya da GFR 45'den az ise mutlaka nefroloji konsültasyonu sonrası tekrar değerlendirilmelidir.
<p>Gebelik izlemi</p> <ul style="list-style-type: none"> Mümkün olduğunca açlık kan şekerinin 65–95 mg/dl ve yemek sonrası 1. saat şeker düzeyinin 140 mg/dl'nin altında tutulmasının yolu sağlanmalıdır ve önemi anlatılmalıdır. İnsülin kullanan aşikar diyabetlilerde özellikle ilk trimesterde hipoglisemi ataklarının olabileceği ve önlemleri bilgilendirilmelidir. İnsülin kullandığı halde şeker kontrolü iyi sağlanamayan olgularda insülin pompası kullanımının diğer bir yöntem olabileceği bildirilmelidir. Özellikle diyabetik ketoasidoz söz konusu olan durumlar acilen hastanede değerlendirilmeli ve bakım altına alınmalıdır. Diyabetik retinopatinin vaginal doğuma bir engel teşkil etmeyeceği Her diyabetik gebeye 13–14 ve ayrıca 18–22 gebelik haftasında fetal kalp muayenesi yapılması gerekliliği anlatılmalıdır. Fetal gelişme geriliği söz konusu olmadıkça diyabetli gebelerde 38 haftadan önce fetal iyilik hali testlerinin rutin kullanımının gerekli olmadığı Aşikar diyabetik gebelerin 1–2 hafta aralıklarla diyabet kontrolü için gelmesi gerektiği açıklanmalıdır.
<p>Gebelik izlem akışı</p> <ul style="list-style-type: none"> İlk muayene: Şeker kontrolü eğitim ve öneminin anlatılması, diyabet ile ilgili ayrıntılı anamnez sorgulaması, kullanılan ilaçlar, retina/böbrek değerlendirilmesi Gebeliğin 7–9. haftalarında gebeliğin değerlendirilmesi 13–14. hafta fetal anatomi ve fetal EKO muayenesi, diyabet ve gebelik etkileşimler, doğum ve emzirme ve yenidoğan bilgilendirmeleri Eğer retinopati/nefropati saptanmışsa yeniden değerlendirilmeleri 20–22. haftalarda fetal anatomi ve fetal EKO muayenesi 28. haftada fetal gelişme ve amniyon sıvısı muayenesi, eğer retinopati/nefropati ilk muayenede saptanmamışsa bile tekrar kontrolü 32. haftada fetal gelişme ve amniyon sıvısı kontrolü

Tablo 4. [devam] Gebelik ve diyabet yönetimi.

<ul style="list-style-type: none">• 36. haftada fetal büyüme ve amniyon sıvısı muayenesi, doğum zamanlaması-doğum yöntemi ve doğum yönetimi, analjezi/anestezi, doğum eylemi ve sonrasında hipoglisemi yönetimi, doğumdan sonra bebek bakımı, emzirme ve emzirmenin şeker kontrolüne etkisi, doğum kontrolü hakkında bilgilendirme• 38. haftada doğumu yaklaşan gebelerde fetal iyilik testleri ve eğer gerekiyorsa doğumun uyarılması ya da sezaryen planlaması• 39. haftada fetal iyilik testleri• 40. haftada fetal iyilik testleri• 41. haftada fetal iyilik testleri
Erken doğum <ul style="list-style-type: none">• Eğer gerekli olursa steroid veya tokoliz (beta mimetikler kullanılmalı) uygulaması için diyabetin kontrendikasyon teşkil etmediği• Şayet steroid uygulanırsa ek insülin ihtiyacı olacağı ve şeker kontrolünün daha sıkı yapılması
Doğum zamanlaması ve yöntemi <ul style="list-style-type: none">• Fetal gelişiminin normal olduğu olgularda, 38. haftadan sonra doğum uyarılması ile doğumun sağlanabileceği ve şayet gerekli ise sezaryenin planlanabileceği• Şayet fetal makrozomi söz konusu ise gebeye vaginal doğumun, doğum uyarılmasının ve sezaryenin söz konusu riskleri anlatılmalıdır.• Diyabetik gebelerde üçüncü trimesterde anestezi yönünden değerlendirme yapılmasında ve bilgilendirilmesinde fayda vardır• Şayet genel anestezi uygulanırsa, şeker kontrolünün her 30 dakikada bir gerekli olduğu ve doğum sonrası anestezi etkisi geçinceye kadar izlenmesi gerektiği bilinmelidir.
Doğum eylemi yönetimi <ul style="list-style-type: none">• Eylem boyunca her saat başı kapiller şeker kontrolü yapılması ve 75–125 mg/dl aralığında tutulması• Eylemin başından itibaren insülin ile birlikte dekstroz infüzyonu uygulanması• Diğer olgularda da şayet 75–125 mg/dl aralığında şeker düzeyi tutulamyorsa yine insülin ve birlikte dekstroz infüzyonu uygulaması
Yenidoğan yönetimi <ul style="list-style-type: none">• Diyabetik gebelerin yenidoğan yeniden canlandırma olanağının 24 saat mevcut olduğu bir hastanede doğum yapmaları sağlanmalıdır.• Diyabetik anneden doğan bebekler anne yanında tutulmalıdırlar. Ne zaman ki klinik bir komplikasyon veya anormal bir bulgu gelişirse, o zaman, özel bakım ya da yoğun bakım şartlarında izlenmelidirler.• Diyabetik anne bebeklerinin şeker kontrolünün 2–4 saat aralıklara rutin olarak yapılması, eğer klinik bulgu var ise polisitemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hipomagnezemi kontrolünün yapılması gereklidir.• Eğer konjenital kalp anomali veya üfürüm dahil kardiyomyopati bulgusu varsa fetal EKO yapılmalıdır.• Aşağıdaki bulguları olan diyabetik anne bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir;<ul style="list-style-type: none">- Klinik bulgu veren hipoglisemi- Solunum zorluğu- Kardiyomyopati ya da konjenital kalp anomali nedeni ile kalp yetmezliği söz konusu olması- Yenidoğan ensefalopatisi- Polisitemi bulgusu (Kısmi kan değişimi ihtiyacı)- Damariçi sıvı gereksinimi- Sonda ile besleme gereksinimi- Yoğun fototerapi ve bilirubin kontrolü gereksinimi- 34 haftadan önce doğanlar• Her doğum kliniğinde yenidoğan hipoglisemisinin önlenmesi, tanınması ve yönetimi konusunda yazılı bilgilendirme formu mevcut olmalı ve sağlanmalıdır• Eğer her türlü gayrete rağmen, kan şekeri peş peşe 2 ölçümde 36 mg'ın altına inerse ve anormal klinik bulgu varsa sonda beslemesi ya da damardan dekstroz verilmesi ile müdahale edilmelidir.• Hipogliseminin klinik bulgusu gözlemlendiğinde hemen şeker kontrolü yapılmalı ve süratle damardan dekstroz ile beslenmelidir.• Diyabetik anne bebekleri doğumdan hemen sonra (30 dk içinde) ve akabinde 2–3 saat aralıklarla beslenmelidir.• Tip 2 diyabetik olanlar kullanmakta oldukları metformini kullanmaya devam edebilirler ancak diğer ilaçlar emzirme döneminde kullanılmamalıdır.• Gebelikten önce ve gebelik nedeni ile kesilmiş olan diyabetik komplikasyonlarına yönelik ilaçlarına tekrar başlamalıdırlar.
Emzirmenin şeker kontrolü üzerine etkisi <ul style="list-style-type: none">• Aşık diyabeti olanlar, doğumdan hemen sonra insülin dozlarını düşürmeli ve en uygun düzey sağlanıncaya kadar sık şeker kontrolü ile yönetilmelidir.• Aşık diyabeti olan ve insülin kullananlar, doğumdan sonra hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmeli ve emzirme öncesi ve sonrasında gereksinim olabileceği için hazırda yemek ya da atıştırılabilir bulundurulmalıdır.• Gebelik diyabeti olanlar şayet ilaç kullanıyorlarsa doğumdan hemen sonra tedavilerini bırakmalıdırlar.
Doğumdan sonra izlem ve bilgilendirme <ul style="list-style-type: none">• Doğumdan sonra, aşık diyabeti olanlar kendilerini izleyen kliniğe yönlendirilmelidirler.• Gebelik diyabeti olan lohusalar evlerine gönderilmeden önce, şeker düzeyleri kontrol edilip gönderilmelidirler.• Gebelik diyabeti olanlara hipoglisemi gelişme olasılığı konusunda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidirler.• Gebelik diyabeti olanlar lohusalık döneminde kilo kontrolü yapmalı, diyet-egzersiz uygulamaları sürdürmeli ve 6. haftada açlık şeker düzeylerine bakmalıdırlar (OGTT değil)• Gebelik diyabeti olanlar, ileride diyabetik olabilecekleri konusunda uyarılmalı ve bilgilendirilmelidirler. Gelecekte gebelik planladıklarında öncesinden açlık kan şekeri kontrolü ya da OGTT yapmalıdırlar.

Öneri 1**Gebelik ve diyabet hakkında her gebenin bilgilendirilmesi**

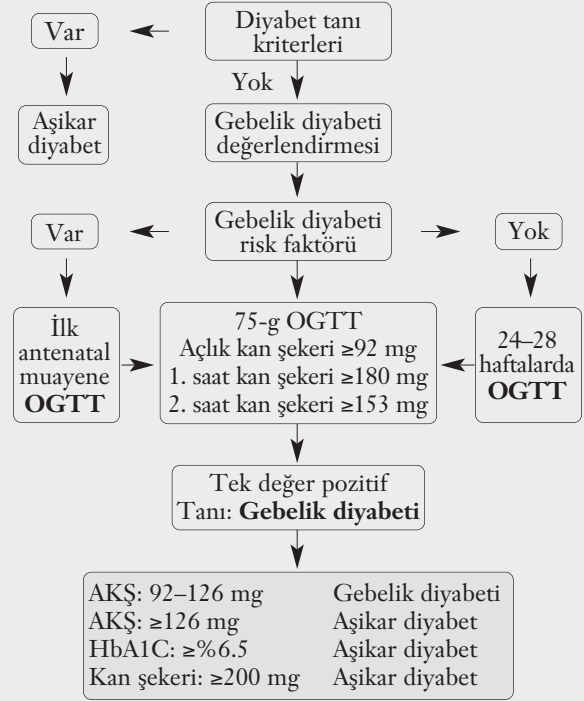
- İlk görüşmede gebelik süreci hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmalı ve bu yazılı olarak da sağlanmalıdır. Diğer gebelik sorunları yanında gebelik diyabeti hakkında da özellikle bilgi verilmelidir. Bu amaçla aşağıdaki hususlar mutlaka gebe ile görüşülmeli ve;
- Eğer gebelik diyabeti tanısı konulursa, çoğu olguda diyet ve egzersiz ile şeker düzeyinin kontrol altına alınabileceği,
- Eğer diyet ve egzersiz yeterli olmazsa %10–20 olguda insülin ya da hap kullanılması gerekebileceği,
- Gebelik diyabeti tanısı konulanlarda gebelik esnasında ve doğumda daha sık izlem ve müdahale söz konusu olabileceği,
- Eğer gebelik diyabeti saptanmazsa, omuz takılması gibi doğum komplikasyonu riskinin azalacağı bilgisi verilmelidir.

Öneri 2**Gebelik diyabeti tanı önerileri**

- İlk prenatal vizitte risk faktörleri varsa 75 g glukozla OGTT yapılmalıdır.
- Risk faktörleri yoksa gebeliğin 24–28. haftasında 75 g glukozla OGTT yapılmalıdır.
- Postpartum 6–12. haftada OGTT ile gebe olmayanlardaki tanı kriterleri kullanılarak diyabet yönünden taranmalıdır.
- Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar yaşam boyu en azından 3 senede bir diyabet ve prediyabet yönünden taranmalıdır.
- Gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda diyabeti önlemek için yaşam tarzı değişimi önerilmelidir.

Öneri 3**Gebelik diyabeti risk faktörleri**

- Önceki gebelikte GDM varlığı
- Gebelik öncesi glukoz intolerans tanısı
- Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) Tip 2 DM öyküsü
- Önceki gebelikte makrozomi ve polihidramniyoz öyküsü
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (>20 kg)
- Açlık kan şekeri >95 mg/dl ve glukozüri varlığı
- Kilo fazlalığı (VKİ >25 kg/m²)
- İleri yaş (>25 yaş)
- Polikistik over sendromu

Öneri 4**Gebelik diyabetinde tanı****Öneri 5****Gebelik diyabeti tanısı konulan gebelere, diyet-egzersiz-medikal tedavi konularında ayrıntılı bilgilendirme ve eğitim verilmelidir.**

- GDM gebelere şeker indeksi düşük gıdalar alması, protein ağırlıklı, doymamış yağ asitlerinden zengin gıdalar ve balık gibi gıdaları tercih etmeleri
- VKİ 27'nin üzerinde olan gebelik diyabeti tanısı olan gebelerin günde 25 kcal/kg/gün, 70 kilo bir gebe için 1750 kaloriyi geçmeyen bir beslenme rejimi ve ortalama 30 dakikalık (mümkünse sabah-akşam) günlük egzersiz programı uygulamaları
- Diyet ve egzersize rağmen 1–2 hafta içinde şeker düzeyi sağlanamayan olgularda insülin ya da hap tedavisine geçilmesi gerektiği
- Şayet fetal muayenelerde karın çevresinin 70 persentil üzerinde seyrettiği saptanırsa insülin ya da oral tedavinin söz konusu olabileceği
- İnsülin (kristalize insülin ya da çabuk etkili insülin analogları – aspart ve lispro gibi) ve/veya metformin ve gliburid gibi hapların tedavi seçenekleri

Öneri 6

Gebelik sürecinde izlem

- **Kan şekeri düzeylerinin değerlendirilmesi:** Açlık ve tokluk 1. saat, haftalık düzenli kan glukozu takibi, aylık HbA1c ölçümü
- **Komplikasyonların değerlendirilmesi:** 1. trimesterde gözde muayenesi, gerekirse her trimesterde izlem, her vizitte kan basıncı ve idrar albümin, kreatinin takibi. Komplikasyon varsa ilgili branş uzmanları ile konsültasyon
- **Biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesi:** Tiroid fonksiyonları, böbrek fonksiyonları ve idrar tahlili, lipit profili, karaciğer fonksiyonları tetkiki (başlangıçta, daha sonra duruma göre), her vizitte idrar albümin takibi
- **Kilo takibi** (haftalık) ve fetüs büyüme takibi (2–4 hafta ara ile)
- **Eğitim:** Kan şekeri kontrolü, hipoglisemi tedavisi, insülin uygulama eğitim her trimesterde tekrarlanmalı
- **Beslenme:** Genel kalori hesabına eklemeler 2. ve 3. trimesterde günlük 300 kcal eklenir
- **Fetal gelişim ve amnios** miktarı izlenmeli, anomali taraması özellikle Tip 1 diyabet olgularında fetal kalp anomalileri araştırılmalıdır

Gestasyonel diyabet izlem kriterleri

Gebelik sürecinde izlem

- Glukoz regülasyonunun değerlendirilmesi: Açlık ve tokluk 1. saat kan glukozu (haftada birkaç kez), HbA1C (her trimesterde)
- Kan basıncı ve idrar albümin takibi (her vizitte)
- Kilo takibi (haftalık) ve fetüs büyümesi takibi (2–4 hafta ara ile)
- Biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi: Tiroid fonksiyonları, böbrek fonksiyonları ve idrar tahlili, lipit düzeyleri, karaciğer fonksiyonları vb. (başlangıçta, daha sonra hastaya özel)
- Eğitim, gebeliğin başarı ile sonlandırılması için mutlaka gereklidir

Doğum sonrası izlem

Hastanede

- Annenin hastanede açlık ve tokluk 1. saat kan glukoz ölçümü
- Bebeğin izlemi (doğumdan sonra ilk 4 saatte, hipoglisemi varsa uzun süreli)

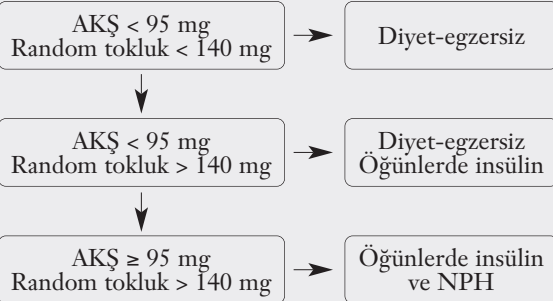
Evde

- Açlık ve tokluk 1. saat kan glukoz ölçümü (ilk postpartum vizite kadar)
- 3–6 ay diyabet açısından takip normal ise, başlangıçta 1 yıl sonra, ömür boyu en azından 3 yılda bir değerlendirme
- Diyet ve egzersiz uygulamasının, yaşam tarzının önemi

Öneri 7

Gebelik diyabetinde tedavi

Kapiller glukoz ölçümleri



Kaynaklar

1. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406–16.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–82.
3. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81–90.
5. Coustan DR, Jovanovic L. Diabetes mellitus in pregnancy: screening and diagnosis. In: Nathan DM, Greene MN, Barrs

- VA, editors. UpToDate [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cited December 11, 2014]. Available from: www.uptodate.com
6. Moore TR, Hauguel-De Mouzon S, Catalano P. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2014. p. 988–1021.
 7. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S141–S6.
 8. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
 9. Petraglia F, D'Antona D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. In: Lockwood CJ, Snyder PJ, Eckler K, editors. UpToDate [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cited January 06, 2014]. Available from: www.uptodate.com
 10. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078–83.
 11. Chasan-Taber L. Gestational diabetes: is it preventable? *American Journal of Lifestyle Medicine* 2012;6:395–406.
 12. Hedderson MM, Darbinian JA, Quesenberry CP, Ferrara A. Pregravid cardiometabolic risk profile and risk for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:55.e1–7.
 13. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:212–7.
 14. Bao W, Min D, Twigg SM, Shackel NA, Warner FJ, Yue DK, et al. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:1212–9.
 15. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, Yavasoglu A, Yigitturk G, Erbas O. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:196–201.
 16. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4–7.
 17. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceğ N, Karsıdag K, et al.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169–80.
 18. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551–6.
 19. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas*. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
 20. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798–812.
 21. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
 22. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1113–7.
 23. Schwartz R, Grupposo PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640–8.
 24. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990;33:378–83.
 25. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:249–54.
 26. Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, Hillier TA, Liese AD, Mayer-Davis B, et al. Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;32:2126–30.
 27. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290–6.
 28. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458–64.
 29. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:915.
 30. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health, and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218–24.
 31. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364–9.

32. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol* 2013;122:358-69.
33. Centers for Disease Control (CDC). Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent diabetes mellitus--United States, Canada, and Europe, 1940-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:363-5.
34. Whitelaw B, Gayle C. Gestational diabetes. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2011;21:41-6.
35. Caughey A. Gestational diabetes mellitus: obstetrical issues and management. In: Greene MF, Barss VA, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cited December 15, 2014]. Available from: www.uptodate.com
36. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol* 2008;112:1007-14.
37. Ales KL, Santini DL. Should all pregnant women be screened for gestational glucose intolerance? *Lancet* 1989;1(8648):1187-91.
38. Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J, et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:190-5.
39. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants in diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998;7:292-5.
40. Kenzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy-a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110 Suppl 1:86-92.
41. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:125-39.
42. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:206-17.
43. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol* 1998;25:873-85.
44. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.
45. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Zu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:111-20.
46. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, Fraser D, Holberg G, Katz M, et al. Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:46-9.
47. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90: 869-73.
48. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-83.
49. Tamas G, Kerenyi Z. Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2:337-46.
50. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. In: Nathan DM, Greene MN, Barss VA, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2014 [cited January 15, 2015]. Available from: www.uptodate.com
51. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1992;80:755-8.
52. American Diabetes Association. 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S94-98.
53. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
54. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:845-9.
55. McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-6.
56. Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Regulation of blood glucose, insulin and diabetes mellitus. In: *Textbook of biochemistry. Section C: Clinical and applied biochemistry*. 7th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Publishers; 2013. p. 311-34.
57. Paulev P-E, Zubieta-Calleja G. New human physiology. *Textbook in medical physiology and pathophysiology: essentials and clinical problems* [Internet]. 2nd ed. Copenhagen: University of Copenhagen; 2004. Chapter 27, Blood glucose and diabetes; [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.zuniv.net/physiology/book/chapter27.html>
58. Coustan D, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73: 557-61.
59. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:504-8.
60. Hana FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-8.

61. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414–20.
62. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, Nudi M, Morin L. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010;117:407–15.
63. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycosylated proteins. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:67–73.
64. Uncu G, Ozan H, Cengiz C. The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:230–4.
65. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1159–63.
66. Rajput R, oghesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:104–7.
67. Zhu WW, Fan L, Yang HX, Kong LY, Su SP, Wang ZL, et al. Fasting plasma glucose at 24–28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China. *Diabetes Care* 2013;36:2038–40.
68. Agarwal MM, Punnose J, Dhath GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:73–4.
69. Linder K, Schleger F, Ketterer C, Fritsche L, Kiefer-Schmidt I, Hennige A, et al. Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia* 2014;57:1192–8.
70. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007222.
71. Bergus GR, Murphy NJ. Screening for gestational diabetes mellitus: comparison of a glucose polymer and a glucose monomer test beverage. *J Am Board Fam Pract* 1992;5:241–7.
72. Murphy NJ, Meyer BA, O’Kell RT, Hogard ME. Carbohydrate sources for gestational diabetes screening. A comparison. *J Reprod Med* 1994;39:977–81.
73. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diab Med* 2000;17:26–32.
74. Martinez Collado JH, Alvarado Gay FJ, DaneL Beltran JA, Gonzalez Martinez E. Glucose screening test in pregnant women. A comparison between the traditional glucose load and diet. *Medicina Interna de Mexico* 2003;19:286–8.
75. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:69–77.
76. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:574–80.
77. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–48.
78. Dündar Ö, Çiftınar T, Tütüncü L, Ergür AR, Atay MV, Müngen E. The effects of the pre-pregnancy maternal body mass index on the pregnancy outcomes. *Perinatal Journal* 2008;16:43–8.
79. Göymen A, Altınok T, Uludağ S, Şen C, Öçer F, Uzun H, et al. The role of maternal serum adiponectin levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Perinatal Journal* 2008;16:49–55.
80. Öncül M, Uludağ S, Şen C, Göymen A, Uzun H, Güralp O, et al. The role of maternal serum leptin and malondialdehyde levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Perinatal Journal* 2009;17:1–35.
81. Göymen A, Öncül M, Güralp O, Şen C, Uludağ S, Kanza Gül D, et al. comparison of maternal serum adiponectin and leptin measurements in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Perinatal Journal* 2008;16:92–9.
82. Keskin U, Ercan CM, Güngör S, Karşahin K, Ergün A, Öztürk M, et al. The effects of gestational diabetes mellitus screening and diagnostic tests on fetal macrosomia. *Perinatal Journal* 2013;21:133–7.
83. Akyol A, Talay H, Gedikbaşı A, Ark C, Ülker V, Özdemir Ç. The factors effective on the macrosomic deliveries of non-diabetic pregnant women. *Perinatal Journal* 2014;22:83–7.