

Gebelik diyabetinde tarama ve tanı testleri: Güncel durum

Selahattin Kumru^{1,2}

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Düzce

²Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya

Özet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikte ortaya çıkan DM olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebelerin, sağlıklı gebelerden daha fazla maternal ve perinatal risk taşıdığı öteden beri bilinmekte, GDM tarama-tanısı, tanı alan olguların tedavisi ile de bu risk artışının engellenebileceği ifade edilmektedir. Gestasyonel diabetes mellitus için pek çok tarama ve tanı testi mevcut olup hangi testin tarama için uygun olduğu konusunda fikir birliği mevcut değildir. Son zamanlarda verileri yayımlanan HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) çalışması, mevcut testlerde “normal” olarak kabul edilen değerlerin de maternal ve perinatal risk artışı ile birlikte olduğunu vurgulamasından sonra yeni arayışlar başlamıştır. Yeni arayışlar neticesinde IADPSG (*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group*) adında bir çalışma grubu HAPO çalışmasının önerileri üzerinde çalışmış, mevcut GDM tarama/tanı testlerinin yerine yeni eşik değerleri ile 75 g tanı testini önermiştir. Bugün için IADPSG önerilerinin universal tarama için kullanımı durumunda etkinlik, maliyet, fayda yönünden ne tür avantaj ve dezavantajlar içerdiği tartışılmaktadır. Eldeki derleme bu tartışmalar ve güncel durum ile ilgili güncel bilgileri aktarmak amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Gestasyonel diabetes mellitus, tarama.

Screening and diagnostic tests in gestational diabetes: state of the art

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as diabetes mellitus (DM) seen during pregnancy. It has been long known that pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus have more maternal and perinatal risks than healthy pregnant women, and it is noted that the increase of such risk can be prevented by GDM screening-diagnosis, and the treatment of cases diagnosed. There are many screening and diagnostics tests for gestational diabetes mellitus; however, there is no consensus on a particular test for best screening. It has been in search of new test methods after the data of Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study of which data have been published recently where it was emphasized that the values accepted as “normal” in the current tests also increase maternal and perinatal risk. As a result, a study group called IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group) studied the recommendations of HAPO study, and has recommended 75-g diagnostic test with new threshold values instead of current GDM screening / diagnostic tests. Today, it has been discussed what advantages and disadvantages are included in terms of efficiency, cost and benefit if the advices of IADPSG are followed for universal screening. This review has been prepared to present up-to-date information about these discussions and current status

Key words: Gestational diabetes mellitus, screening.

Giriş

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelikte tanı alan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır.^[1] Gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerden dolayı insülin rezistansı ve diyabete yatkınlık meydana gelmektedir.^[2] Gebelikte diyabet maternal ve perinatal morbiditede artış ile birlikte-

dir. Bunlardan bazıları; preeklampsi, preterm doğum, sezaryen ile doğum, neonatal hiperbilirubinemi, omuz distosisi ve doğum travmasıdır.^[3]

Güncel veriler GDM taraması ve tedavisi sayesinde pek çok gebelik komplikasyonunun azaltılabildiğini ve perinatal sonuçların iyileştirilebildiğini bildirmektedir.^[4-6]

Yazışma adresi: Dr. Selahattin Kumru, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Düzce.
e-posta: selahattinkumru@gmail.com

Geliş tarihi: Ekim 21, 2013; **Kabul tarihi:** Ocak 29, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20140221012
doi:10.2399/prn.14.0221012
Karekod (Quick Response) Code:



Tablo 1. Gestasyonel diabetes mellitus için kullanılan testlerin ve eşik değerlerin karşılaştırılması.

Yaklaşım	Glukoz miktarı (gram)	Tanı kriteri	Glukoz eşiği, mmol/L (mg/dl)				Anormal değer n
			Açlık	1. saat	2. saat	3. saat	
2 basamaklı	100	NDDG	5.8 (105)	10.5 (190)	9.1 (165)	8.0 (145)	2
2 basamaklı	100	CC	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	7.8 (140)	2
2 basamaklı	75	ADA (2000-2010)	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	-	2
2 basamaklı	75	CDA (2008)	5.3 (95)	10.6 (191)	8.9 (160)	-	2
Tek basamaklı	75	IADPSG	5.1 (92)	10.0 (180)	8.5 (153)	-	1
Tek basamaklı	75	DSÖ	6.1 (110)	-	7.8 (140)	-	1

ADA: American Diabetes Association; CC: Carpenter-Coustan; CDA: Canadian Diabetes Association; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; NDDG: National Diabetes Data Group. Kaynak 7'den uyarlanmıştır.

Gestasyonel DM için Kullanılan Tarama Testleri

Tarama testleri, bir toplumda sık görülen ve önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilen hastalıkların tespit edilebilmesi için, tanı testi uygulanacak grubu ortaya koymak amacıyla uygulanan testlerdir. Tarama testleri ile ilgili olarak; taranan hastalığın o toplumda önemli bir sağlık sorunu olması, 'tarama pozitif' olan grup için etkin bir 'tanı testi'nin var olması, tarama testinin kolay uygulanabilir, toplum tarafından kabul edilebilir, maliyetinin düşük olması gibi özelliklerinin bulunması beklenmektedir. İlave olarak, tarama testi 'pozitif' çıkanlara uygulanan 'tanı testi' ile tanı konulan olgular için de etkin bir 'tedavi' yönteminin olması gerekmektedir. Tarama testlerinin değerini anlatan en önemli testlerden biri servikal preinvazif lezyonların taranmasında kullanılan servikal smear uygulamalarıdır. Smear taramaları ve preinvazif lezyonların tedavisi sayesinde servikal invaziv kanser sıklığı dünyada gün geçtikçe azalmaktadır.

Gestasyonel diabetes mellitus taraması için önerilen ve uygulanan testler ile ilgili bazı sorunlar bulunmaktadır. Birinci husus çok sayıda tarama testinin var olmasıdır. Bu testlerin hepsinin de birbirinden farklı *cut-off* değerleri mevcuttur. İlave olarak bazı kurumlar (örn: Dünya Sağlık Örgütü) tarama testi yerine tek basamaklı tanı testi önermektedir. Tüm bu nedenler yüzünden günümüzde GDM taraması ve tanısı için en uygun testin hangisi olduğu konusunda fikir birliği mevcut değildir.^[7] **Tablo 1**'de görüldüğü gibi, GDM için çok sayıda tarama/tanı testi bulunmakta, hem tarama pozitifliği hem de tanı kriteri olarak farklı değerler önerilmekte ve kullanılmaktadır. Bazı dernekler tarama pozitif olanlara tanı testi uygulanmasını önerirken, *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG)

ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tek basamaklı tanı testi önermektedir.

Gestasyonel diabetes mellitus taraması ve tanısı için önerilen testlerin, etkinlikleri bakımından değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüklerinde farklılıklar bulunmakta ve kullanılan eşik değerlere göre de duyarlılık ve özgüllükleri değişmektedir (**Tablo 2**).^[7]

HAPO Çalışması

Pek çok tarama ve tanı testinin var olması, bu testlerde kullanılan eşik değerlerin farklı farklı olması gebelikte hiperglisemi ile ilgili durumun netleşmesine yardımcı olacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle mevcut durumu netleştirmek amacıyla *Hiperglisemi and Advers Pregnancy Outcome* (HAPO) çalışması planlanmıştır. Çalışma; gözlemsel çalışma olarak dizayn edilerek 9 ülkede aynı anda yürütülmüştür. 75 g OGTT uygulanan 25.505 gebeden 23.316'sının verileri incelenmiş ve sonuçları 2008 yılında yayımlanmıştır.^[8]

HAPO çalışmasında gebeler açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk değerlerine göre kategorize edilerek 7'şer gruba ayrılmışlardır. Açlık <75-<100 mg/dl arası, tokluk 1. saat <105-<212 mg/dl arası ve tokluk 2. saat <90-178 mg/dl arası olmak üzere 7'şer gruba ayrılan gebelerde perinatal sonuçlar değerlendirilmiş ve yenidoğan kord kanında C peptid düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın verileri; açlık, tokluk 1. saat ve tokluk 2. saat plazma glukoz düzeyi arttıkça doğum ağırlığının 90. persentilden yüksek olma sıklığının, primer sezaryen sıklığının, klinik neonatal hipoglisemi sıklığının ve kord kanında C peptid düzeyinin 90. persentilden yüksek olma sıklığının arttığını ortaya koymuştur (**Şekil 1**).

Yazarlar, perinatal kötü sonuçlar ile açlık mı yoksa tokluk 1. ve 2. saatlerin mi daha iyi ilişkili olduğunu araş-

Tablo 2. Çeşitli GDM tarama testleri ve etkinlikleri.

Eşik değeri	Çalışma sayısı (n)	Tarama testi	Kriter	Duyarlılık %95 CI, %	Özgüllük %95 CI, %	LR+ (%95 CI)	LR- (%95 CI)
≥7.8 mmol/L (≥140 mg/dl)	9	50 g OGCT	CC	85 (76-90)	86 (80-90)	5.9 (4.2-8.3)	0.18 (0.11-0.29)
≥7.8 mmol/L (≥140 mg/dl)	3	50 g OGCT	ADA (2000-2010)	86 (86-97)	84 (79-87)	6.0 (5.1-7.0)	0.16 (0.06-0.45)
≥7.8 mmol/L (≥140 mg/dl)	7	50 g OGCT	NDDG	85 (73-92)	83 (78-87)	5.1 (3.9-6.6)	0.18 (0.10-0.34)
≥7.8 mmol/L (≥140 mg/dl)	1	50 g OGCT	CDA	81 (58-95)	69 (59-79)	2.6 (1.8-3.8)	0.27 (0.11-0.67)
≥7.8 mmol/L (≥140 mg/dl)	3	50 g OGCT	DSÖ	70 (43-85)	89 (73-94)	6.5 (5.1-8.3)	0.33 (0.22-0.52)
≥7.2 mmol/L (≥130 mg/dl)	6	50 g OGCT	CC	99 (95-100)	77 (68-83)	4.2 (3.0-5.9)	0.02 (0.003-0.08)
≥7.2 mmol/L (≥130 mg/dl)	3	50 g OGCT	NDDG	88 (67-90)	66 (47-84)	2.7 (1.8-3.9)	0.14 (0.34-0.55)
≥12.2 mmol/L (≥220 mg/dl)	1	50 g OGCT	CC	17 (12-24)	100 (99-100)	Tanımlanmamış	0.83 (0.78-0.89)
≥4.7 mmol/L (≥85 mg/dl)	4	AKŞ	CC	87 (81-91)	52 (50-55)	1.8 (1.6-2.0)	0.25 (0.16-0.38)
≥5.0 mmol/L (≥90 mg/dl)	4	AKŞ	CC	77 (66-85)	76 (75-77)	3.2 (2.9-3.6)	0.30 (0.20-0.46)
≥5.1 mmol/L (≥92 mg/dl)	3	AKŞ	CC	76 (26-80)	92 (90-95)	7.4 (4.0-13.9)	0.27 (0.13-0.54)
≥5.3 mmol/L (≥95 mg/dl)	5	AKŞ	CC	54 (32-74)	93 (90-96)	8.2 (5.9-11.5)	0.49 (0.31-0.79)
%5.0	1	HbA _{1c}	CC	92 (86-96)	28 (23-33)	1.3 (1.2-1.4)	0.28 (0.15-0.50)
%5.3	1	HbA _{1c}	IADPSG	12 (7-18)	97 (95-98)	3.9 (2.0-7.7)	0.91 (0.86-0.97)
%5.5	1	HbA _{1c}	ADA (2000-2010)	86 (72-95)	61 (57-65)	2.2 (1.9-2.6)	0.23 (0.11-0.48)
%7.5	1	HbA _{1c}	ADA (2000-2010)	82 (72-90)	21 (17-26)	1.0 (0.93-1.2)	0.85 (0.52-1.4)

ADA: American Diabetes Association; AKŞ: Açlık kan şekeri, CC: Carpenter-Coustan; CDA: Canadian Diabetes Association; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; HbA_{1c}: Hemogloblin A_{1c}; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; NDDG: National Diabetes Data Group; OGTT: Oral glukoz tolerans testi. Kaynak 7'den uyarlanmıştır.

tırmak için ilave analizler yaptıklarında, kötü perinatal sonuçlar ile hem açlık hem de her iki tokluk değerinin ilişkili olduğunu, açlık ve tokluklardan herhangi birinin bu konuda daha güçlü görünmediğini, hem açlık hem de tokluk kan şekeri arttıkça kötü perinatal sonuç riskinin arttığını tespit ettiklerini ve kötü sonuçların artışı için kullanılacak herhangi 'eşik değeri' tespit edemediklerini belirtmişlerdir (Tablo 3).

Gözlemsel çalışmanın sonuçları bir taraftan hem açlık hem de tokluk kan şekeri düzeyleri arttıkça perinatal kötü sonuç riskinin arttığını ve risk artışı için özel bir eşik değeri hesaplanamadığına işaret ederken, diğer taraftan da bugün için 'normal' kabul edilen değerlerde perinatal morbidite için risk artışının devam ettiğine işaret etmiştir. Bu nedenle de yazarlar, bugün için kabul edilen eşik değerlerin değiştirilmesini önermişlerdir.

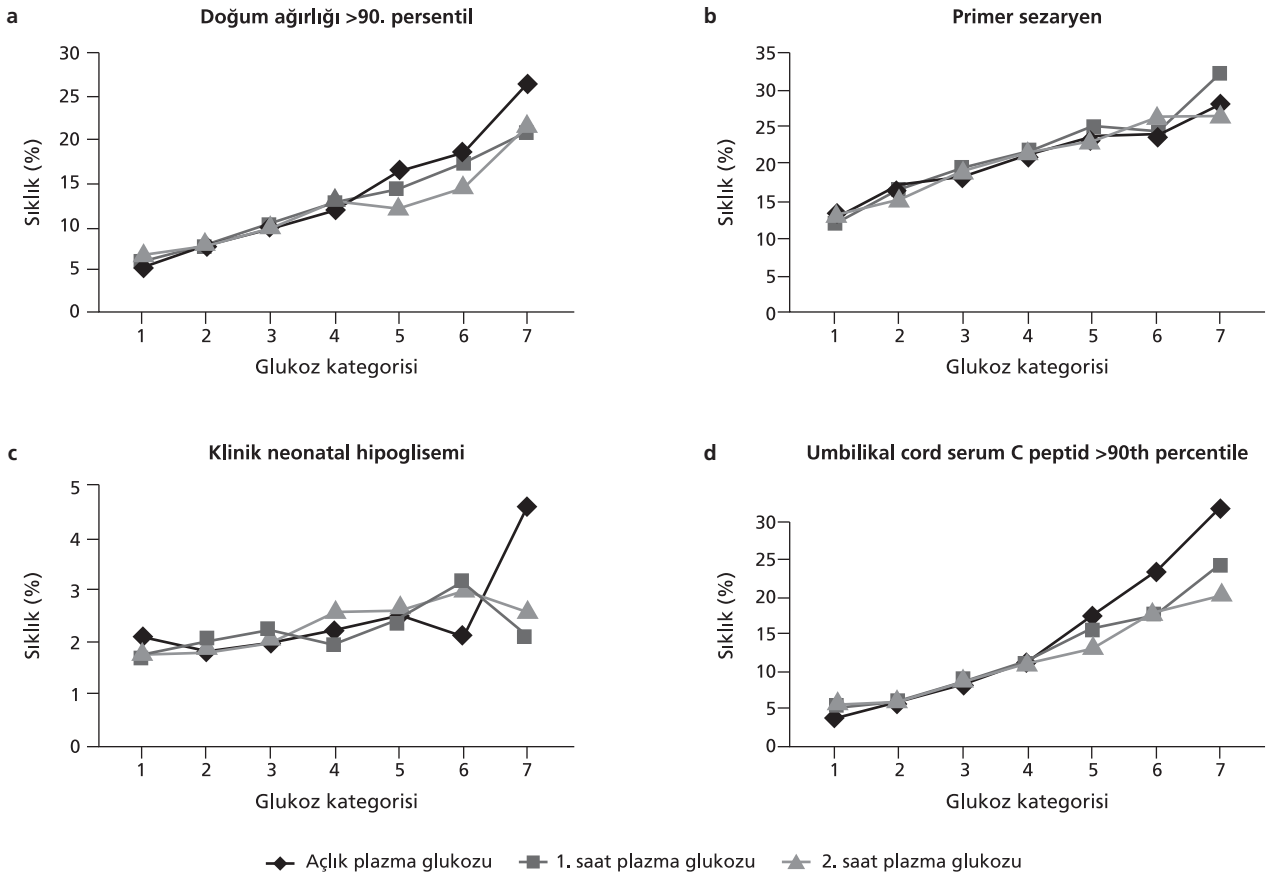
IADPSG Önerileri

HAPO çalışmasının yukarıda açıklanan bulguları ve önerileri doğrultusunda, IADPSG, HAPO çalışmasında elde edilen bulguları gözden geçirmek ve HAPO önerileri doğrultusunda yeni bir tarama/tanı metodu ortaya koyabilmek amacıyla toplanmıştır. Grup, bazal riske göre (açlık <95 mg/dl, 1. saat tokluk <105 mg/dl ve 2. saat

tokluk <90 mg/dl altında gözlenen risk (komplikasyon sıklığı) için bazal relatif riski (RR) '1' kabul ederek her kategori için RR hesaplaması yapmış ve RR >1.75 durumunu risk artışı kabul ederek buna karşılık gelen eşik değerleri yeni eşik değerler olarak önermiştir. Bu hesaplamaların sonucunda da 8 saatlik açlığı takiben bakılan açlık kan şekeri ile 75 g oral glukoz yüklemesini takiben bakılan 1. ve 2. saat tokluk kan şekeri değerleri için; açlık >92 mg/dl, 1. saat tokluk >180 mg/dl ve 2. saat tokluk > 153 mg/dl'nin üzerindeki değerlerin 'yüksek' olarak tanımlanmasını, tek bir yüksek değeri varlığında da GDM tanısı konulmasını önermiştir.^[9]

IADPSG Önerilerinin Uygulanması ile Ortaya Çıkacak Olası Durumlar (Yarar/Maliyet)

IADPSG önerilerinin klinik pratikte uygulanmaya başlanmasının, mevcut tarama-tanı stratejilerine ne tür ilave yararlarının olabileceği, IADPSG önerileri doğrultusunda tanı konulmayıp da 'normal' olarak değerlendirilen ve tedavi almayan gebelerin komplikasyonlar açısından nasıl bir riske sahip olduğu, bunun karşılığında IADPSG önerilerine göre tarama ve tanı yapmanın ne tür bir mali yük getireceği konuları en çok üzerinde durulan hususlar haline gelmiştir.



Şekil 1. Glukoz kategorilerine göre primer *outcome* sıklıkları. Glukoz kategorileri açlık için sırasıyla: 1:>75 mg/dl, 2: 75-79 mg/dl, 3: 80-84 mg/dl, 4: 85-89 mg/dl, 5: 90-94 mg/dl, 6: 95-99 mg/dl, 7: 100 mg/dl ve üzeri. 1. saat tokluk için sırasıyla: 1:<105 mg/dl, 2: 106-132 mg/dl, 3: 133-155 mg/dl, 4: 156-171 mg/dl, 5: 172-193 mg/dl, 6: 194-211 mg/dl, 7: 212 ve üzeri. 2. saat tokluk için sırasıyla: 1:<90 mg/dl, 2: 91-108 mg/dl, 3: 109-125 mg/dl, 4: 126-139 mg/dl, 5: 140-157 mg/dl, 6: 158-177 mg/dl, 7: >178 mg/dl. Kaynak 8'den uyarlanmıştır.

Kanada Montreal'den Bodmer-Roy ve ark.,^[10] daha önceden kullandıkları protokole göre GDM tanısı almayan ancak IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alması gereken gebeler ile hem kendi kriterlerine göre hem de IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı almayan (normal değerlere sahip) gebelerin sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Kanada'da, Kanada Diyabet Birliği (CDA) önerilerine göre GDM taraması yapılmakta ve 50 g glukoz yükleme testinin sonuçları; 1. saat <137 mg/dl (normal), 1. saat >184 diyabet kabul edilmekte, 1. saat 137-184 mg/dl arası 75 g yükleme yapılmaktadır. 75 g OGTT için eşik değerleri de açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk için sırasıyla 96, 191 ve 160 mg/dl kabul edilmektedir.^[10] IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı konulması gereken ancak kendi kullandıkları protokole göre GDM tanısı almayan gebelerin

perinatal sonuçlarını gözden geçirirken; açlık 92-96 mg/dl arası, 1. saat tokluk 180-191 mg/dl arası, 2. saat tokluk 153-160 mg/dl arası olgular iki protokol arasında kalan olgular olarak belirlenmiştir (**Şekil 2**). Yazarlar IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alması gerekirken kendileri tarafından 'normal' olarak değerlendirilen 186 gebe ile hem kendi kriterlerine göre hem de IADPSG kriterlerine göre 'normal' olarak değerlendirilen gebelerin demografik karakteristikler bakımından bazı farklılıklar göstermekle birlikte (**Tablo 4**), perinatal sonuçlar bakımından farklılık göstermediğini (**Tablo 5**) tespit etmişlerdir. CDA'ya göre nondiyabetik ancak IADPSG'ye göre diyabetik kabul edilen gebelerin gebelik sonuçlarının benzer olduğunu ve IADPSG kriterlerinin uygulamaya konulması için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 3. Kan glukoz kategorilerine göre primer *outcome* düzeltilmiş odds ratio (AOR) değerleri.

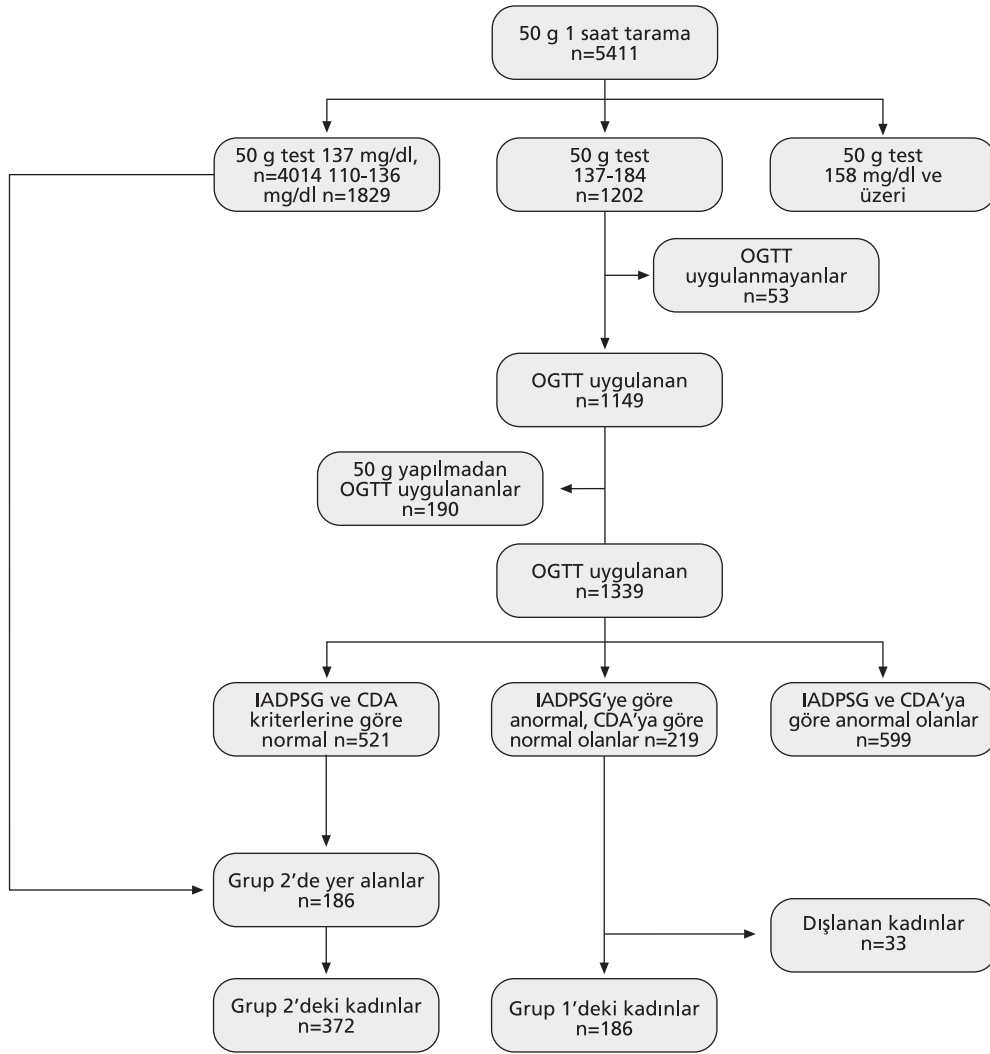
Glukoz kategorisi	Plazma glukoz düzeyi					
	Açlık		1. saat		2. saat	
	Toplam sayı %95 CI	Odds ratio	Toplam sayı %95 CI	Odds ratio	Toplam sayı %95 CI	Odds ratio
Doğum ağırlığı >90. persentil						
1	4035 (213)	1.00	4177 (268)	1.00	4264 (297)	1.00
2	7501 (572)	1.37 (1.16-1.62)	7524 (584)	1.21 (1.04-1.41)	7422 (587)	1.11 (0.96-1.30)
3	6168 (622)	1.72 (1.46-2.03)	6003 (593)	1.65 (1.41-1.93)	5865 (580)	1.51 (1.30-1.75)
4	2741 (323)	1.95 (1.62-2.35)	2768 (352)	2.27 (1.91-2.71)	3024 (396)	2.15 (1.82-2.54)
5	1883 (310)	2.73 (2.25-3.31)	1858 (264)	2.66 (2.19-3.21)	1720 (210)	2.10 (1.73-2.56)
6	672 (124)	3.00 (2.34-3.86)	645 (111)	3.50 (2.72-4.50)	690 (101)	2.68 (2.08-3.45)
7	217 (57)	5.01 (3.54-7.09)	242 (49)	4.49 (3.16-6.39)	232 (50)	4.46 (3.15-6.33)
Primer sezaryen						
1	3721 (495)	1.00	3826 (458)	1.00	3903 (535)	1.00
2	6806 (1151)	1.19 (1.06-1.34)	6792 (1113)	1.21 (1.07-1.36)	6664 (1032)	0.97 (0.86-1.09)
3	5483 (1014)	1.21 (1.07-1.37)	5311 (1032)	1.26 (1.11-1.42)	5201 (1017)	1.11 (0.99-1.26)
4	2378 (506)	1.33 (1.15-1.54)	2425 (522)	1.31 (1.13-1.52)	2650 (583)	1.15 (1.00-1.32)
5	1601 (380)	1.44 (1.23-1.69)	1623 (407)	1.48 (1.26-1.74)	1506 (350)	1.17 (0.99-1.37)
6	560 (134)	1.39 (1.11-1.75)	547 (132)	1.30 (1.04-1.64)	615 (162)	1.32 (1.08-1.63)
7	183 (51)	1.60 (1.12-2.27)	208 (67)	1.86 (1.35-2.57)	193 (52)	1.28 (0.91-1.81)
Klinik neonatal hipoglisemi						
1	4043 (83)	1.00	4183 (72)	1.00	4266 (78)	1.00
2	7503 (144)	0.91 (0.69-1.21)	7523 (153)	1.12 (0.84-1.49)	7421 (134)	0.87 (0.66-1.17)
3	6164 (122)	0.92 (0.68-1.23)	6003 (131)	1.24 (0.92-1.68)	5868 (117)	0.96 (0.71-1.30)
4	2744 (59)	1.00 (0.70-1.43)	2772 (54)	1.11 (0.77-1.62)	3027 (80)	1.23 (0.88-1.71)
5	1884 (48)	1.19 (0.81-1.75)	1860 (45)	1.48 (0.99-2.22)	1720 (44)	1.13 (0.76-1.68)
6	672 (14)	1.01 (0.55-1.84)	643 (20)	2.17 (1.28-3.69)	693 (21)	1.36 (0.81-2.28)
7	217 (10)	1.98 (0.97-4.05)	243 (5)	1.29 (0.51-3.31)	232 (6)	1.12 (0.47-2.67)

Kaynak 8'den uyarlanmıştır.

Brezilya'dan Wendland ve ark.,^[11] DSÖ ve IADPSG kriterlerini, bu kriterlere göre tanı alan ve tedavi edilmeyen gebelerin perinatal sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla bir meta-analiz yapmışlar ve yayımlanmışlardır. Bir diğer ifade ile DSÖ ve IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı aldığı halde tedavi edilmeyen gebelerin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Meta-analize 44.829 gebenin sonuçları dahil edilmiştir ve tamamı üniversal tarama uygulanan çalışmalardan oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda yazarlar hem DSÖ hem de IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alan gebelerde perinatal risk artışının mevcut olduğunu tespit etmişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri uygulanarak GDM tanısı konulursa, bu gebelerde LGA (*large for gestational age*) için RR 1.53 (%95CI 1.39-1.69; p<0.001), preeklampsi için RR: 1.69 (95 CI %1.31-2.18; p<0.001), perinatal mortalite için RR: 1.55 (%95 CI 0.88-2.73; p=0.13) ve primer C/S için RR: 1.37 (%95CI 1.24-1.51; p<0.001) olarak hesaplanmıştır. Yazarlar IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alan gebelerde de LGA (RR:1.73 %95 CI 1.28-2.35,

p=0.01), preeklampsi (RR: 1.71 %95 CI 1.37-2.14, p<0.001), perinatal mortalite (RR: 1.40 %95 CI 0.91-2.14, p=0.122) ve primer C/S (RR: 1.23 %95 CI 1.01-1.51, p=0.044) risklerinin arttığını, bu risk artışlarının birbirine yakın olduğunu (Şekil 3), DSÖ kriterleri için çalışmalar arasında uyumluluk olduğunu ancak IADPSG kriterleri için çalışmalar arasında uyumluluğun bulunmadığını, IADPSG kriterlerini uygulamaya koymak için ilave çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu bildirmişlerdir.^[11]

Dünya Sağlık Örgütü ve IADPSG kriterlerine göre GDM tanı ve tedavisinin perinatal morbiditeyi azaltıp azaltmadığı ve azaltıyor ise olgu başına kaç gebenin taranması gerektiği ile ilgili bir simülasyon çalışması 2013 yılında Falavigna ve ark.^[12] tarafından yayımlanmıştır. Çalışmada, DSÖ ve IADPSG kriterlerine göre GDM prevalansı bazal GDM prevalansı ile karşılaştırıldıktan sonra, tedavi edilen ve edilmeyen gebelerdeki LGA, preeklampsi ve sezaryen sıklıklarının ne olacağı sorusuna cevap aranmıştır. Buna göre DSÖ 1999 kriterlerine gö-



Şekil 2. Bodmer-Roy ve ark.'nın çalışmasında grupların oluşturulması ve örneklerin seçimi. IADPSG: *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*. CDA: *Canadian Diabetes Association*. Kaynak 10'dan uyarlanmıştır.

re GDM prevalansının yaklaşık %10, IADPSG kriterlerine göre GDM prevalansının %15 (DSÖ'nün 1.5 katı) olacağı, her iki kritere göre tanı alanlarda LGA, preeklampsi ve sezaryen ile doğum riskinin artacağı bir kez daha ortaya konulduktan sonra (Tablo 6), tedavi ile bu risk artışlarını engellenebileceği hesaplanmıştır. Yazarlar, bir komplikasyonu engellemek için taranması gereken olgu sayıları göz önüne alındığında (Tablo 7) üniversal GDM taraması ve tedavisinin gebelik sonuçlarına olumlu katkısının 'sadece mütevazı' olduğunu, IADPSG kriterlerine göre tanı ve tedavinin etkisinin, DSÖ kriterlerine göre yapılandan biraz daha fazla olduğunu ancak

maliyet etkinliği ve kaynakların uygun olup olmadığı hususunun göz önünde bulundurulmasının zorunlu olduğunu bildirmişlerdir.

IADPSG önerileri ile ilgili tartışma devam ederken GDM taraması ile ilgili temeli sorgulayan bir araştırma Werner ve ark. tarafından yayımlanmıştır.^[18] Buna göre gebelikte GDM taraması ile ilgili üç strateji karşılaştırılmıştır:

- **Strateji 1:** GDM için hiç tarama yapmama
- **Strateji 2:** 50 g Carpenter-Coustan (CC) kriterlerine göre tarama
- **Strateji 3:** IADPSG kriterlerine göre tarama

Tablo 4. Bodmer-Roy ve ark. 'nın çalışmasında maternal karakteristikler.

	Grup 1 n=186	Grup 2 n=372	Odds ratio ya da mean difference (%95 CI)	p
Yaş	31.1±5.6	30.4±5.1	+0.71 (-0.22 to+1.64)	.14
Yaş>35	51 (27.4)	74 (19.9)	1.52 (1.01-2.29)	.05
Sigara	14 (7.7) (n=182)	29 (7.9) (n=369)	0.98 (0.50-1.90)	>.99
1. trimester ağırlık (kg)	70.12±15.8 (n=181)	65.7±15.4 (n=365)	+4.41 (+1.63 to+7.19)	.002
Gebelik sonunda ağırlık (kg)	83.8±15.2 (n=177)	79.5±15.5 (n=363)	+4.29 (+1.52 to+7.05)	.002
1. trimester BKİ (kg/m ²)	26.2±5.4 (n=163)	24.6±5.1 (n=337)	+1.54 (+0.57 to+2.52)	.002
Obesite	36 (20.7) (n=174)	47 (12.9) (n=363)	1.75 (1.09-2.83)	.02
Kafkasyalı	132 (71.0)	257 (69.1)	0.91 (0.62-1.34)	.70
Multipar	107 (57.5)	205 (55.1)	1.10 (0.77-1.57)	.65
Parite 3 ve üzeri	14 (7.5)	14 (3.8)	2.08 (0.97-4.46)	.07
Önceki gebelik komplikasyonu*				
GDM	9 (8.4)	6 (2.9)	3.05 (1.06-8.80)	.048
LGA	9 (8.4)	16 (7.8)	1.09 (0.46-2.54)	.83
Intrauterin fetal ölüm	7 (6.5)	9 (4.4)	1.52 (0.55-4.21)	.43
Sezaryen ile doğum	31 (29.0)	44 (21.5)	1.49 (0.86-2.55)	.16
Kronik maternal durumlar†				
Astım	9 (4.8)	26 (7.0)	0.68 (0.31-1.48)	.36
Kronik hipertansiyon	9 (4.8)	12 (3.2)	1.53 (0.63-3.69)	.35
Trombotik hastalık	7 (3.2)	12 (3.8)	1.17 (0.45-3.03)	.81
Hemgloninopati	6 (3.2)	16 (4.3)	0.74 (0.29-1.93)	.65
Fibroma	7 (3.8)	8 (2.2)	1.78 (0.64-5.00)	.28

CI: confidence interval; BKİ: Beden kitle indeksi; GDM: Gestasyonel diabetes mellitus; LGA: large for gestational age. Data mean±standart sapma ya da % olarak verilmiştir. *Sadece multipar kadınlar. †Bir hasta birden fazla duruma sahip olabilir. Kaynak 10'dan uyarlanmıştır.

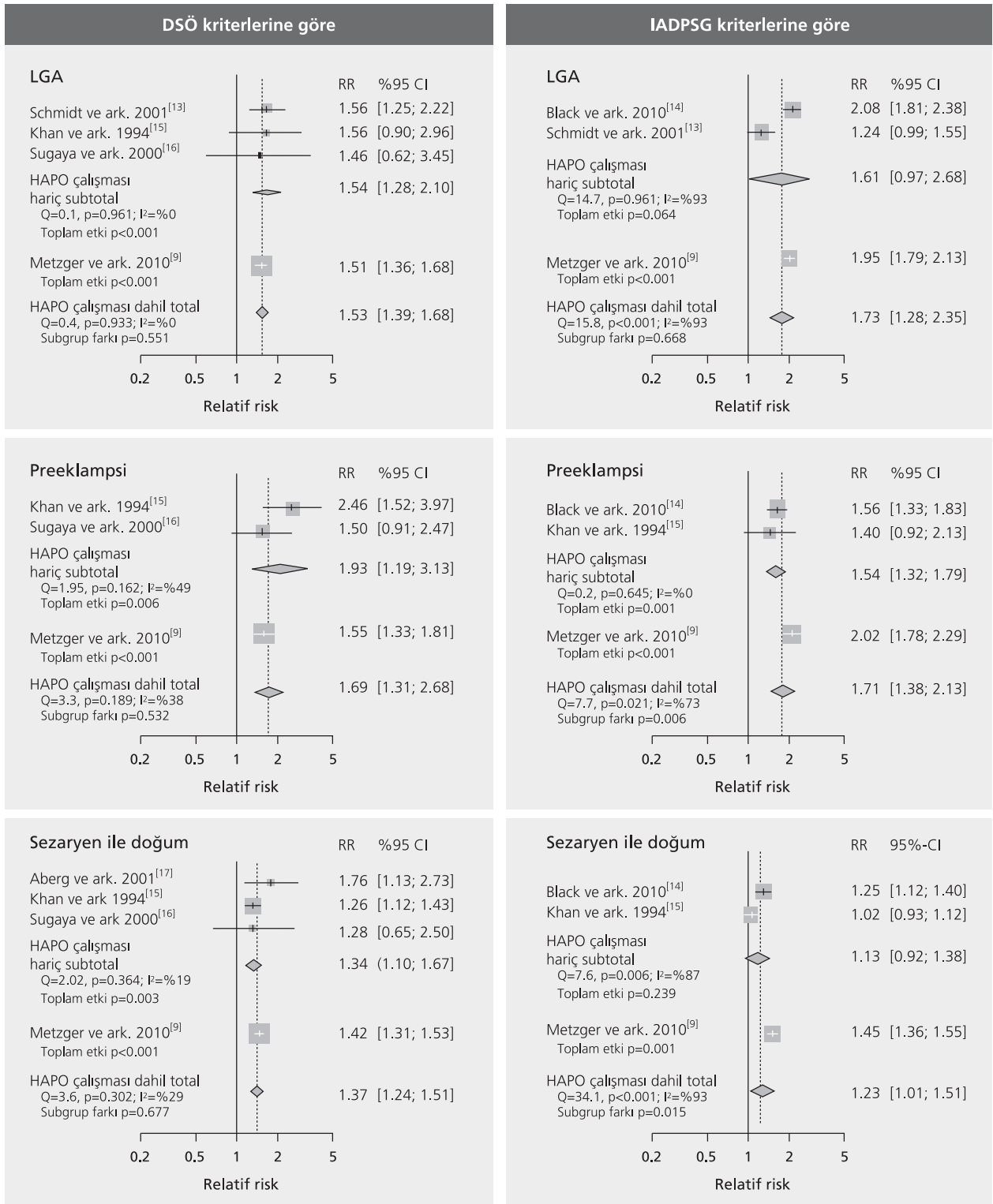
Yazarlar bu modelleri karşılaştırırken çalıştıkları popülasyonda pregestasyonel DM sıklığının %1.6, CC kriterlerine göre GDM sıklığının (cGDM) %3.8, IADPSG

kriterlerine göre GDM sıklığının (cGDM+iGDM) %16.2 olduğunu hesaplamışlardır. Pregestasyonel DM grubunda preeklampsi ve omuz distosisi sıklığının öglise-

Tablo 5. Bodmer-Roy ve ark. 'nın çalışmasında temel maternal ve neonatal komplikasyonlar.

	Grup 1 n=186	Grup 2 n=372	Odds ratio ya da düzeltilmiş odds ratio* ve ortalama fark (%95 CI)	p
LGA*	17 (9.1)	22 (5.9)	1.58 (0.799-3.13)	.19
Doğum komplikasyonları	69 (37.1)	112 (30.1)	1.37 (0.95-1.98)	.10
Yardımla vaginal doğum	17 (9.1)	34 (9.1)	1.00 (0.54-1.84)	>.99
Sezaryen ile doğum	31 (16.7)	45 (12.1)	1.45 (0.89-2.39)	.87
Omuz distosisi	2 (1.1)	6 (1.6)	0.66 (0.13-3.32)	.73
Doğumda kanama	22 (11.8)	31 (8.3)	1.48 (0.83-2.63)	.22
Önemli laserasyon	23 (19.5)	38 (13.7)	1.53 (0.87-2.70)	.17
Preeklampsi*	12 (6.5)	10 (2.7)	2.40 (0.92-6.27)	.07
Prematürite	12 (6.5)	22 (5.9)	1.10 (0.53-2.27)	.85
Doğumda neonatal komplikasyon	25 (13.4)	36 (9.7)	1.45 (0.84-2.49)	.20
Apgar <7	5(2.7)	5 (1.3)	2.03 (0.58-7.09)	.31
pH <7.2	21 (12.1) (n=174)	33 (9.5) (n=346)	1.30 (0.73-2.33)	.37
12 saatten fazla oksijen desteği	4 (2.2)	6 (1.6)	1.34 (0.37-4.81)	.74
Neonatal komplikasyonlar	20 (10.8)	53 (14.2)	0.73 (0.42-1.26)	.29
Hipoglisemi	4 (2.2)	16 (4.3)	0.49 (0.16-1.48)	.24
Fototerapi	14 (7.5)	26 (7.0)	1.08 (0.55-2.13)	.86
Neonatal hemoglobin >20 g/dl	4 (2.2)	21 (5.6)	0.37 (0.12-1.09)	.08

CI: confidence interval; LGA: large for gestational age. Veriler n (%) olarak verilmiştir. Preeklampsi ve LGA sıklıkları etkili faktörlere göre düzeltilmiştir. Kaynak 10'dan uyarlanmıştır.



Şekil 3. HAPO çalışması hariç duyarlılık analizi. HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome; LGA: large for gestational age; RR: relative risk. Kaynak 11'den uyarlanmıştır.

Tablo 6. Falavigna ve ark.'nin çalışmasının modelinde kullanılan parametreler.

Parametre	Bazal değer	Alt sınır
1999 DSÖ kriterine göre GDM prevalansı	%10	-
IADPSG'ye göre GDM prevalansı (1999 DSÖ x1.5)	%15	%13
GDM'li kadının tedavi alma ihtimali	%90	%80
DSÖ'ye göre GDM olmayıp tedavi almayanlarda (bazal) outcome riski		
LGA yenidoğan	%9	%8.5
Preeklampsi	%4.5	%2.9
Sezaryen ile doğum	%18.5	%10
DSÖ'ye göre GDM kriterini karşılayanlarda relatif risk outcome		
LGA yenidoğan	1.53	1.39
Preeklampsi	1.69	1.31
Sezaryen ile doğum	1.37	1.24
IADPSG'ye göre GDM olmayıp tedavi almayanlarda (bazal) outcome riski		
LGA yenidoğan	%8.75	%8.18
Preeklampsi	%4.42	%2.81
Sezaryen ile doğum	%18.5	%10
IADPSG'ye göre GDM kriterini karşılayanlarda relatif risk outcome		
LGA yenidoğan	1.73	1.27
Preeklampsi	1.71	1.37
Sezaryen ile doğum	1.23	1.01
GDM tedavisinin yararı (Relatif risk)		
LGA yenidoğan	0.57	0.47
Preeklampsi	0.61	0.46
Sezaryen ile doğum	0.90	0.78

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; GDM: Gestasyonel diabetes mellitus; IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; LGA: large for gestational age. Kaynak 12'den uyarlanmıştır.

mik popülasyona göre 4-5 kat artarken, CC kriterlerine göre bu artışın yaklaşık 2 kat, IADPSG kriterlerine göre ise daha mütevazı olduğunu (%10-20 civarında) tespit

etmişlerdir (Tablo 8). Maliyet yararlılığı bakımından yaptıkları inceleme sonucunda ise; hiç müdahale edilmezse CC kriterlerine göre GDM tanısı alan (cGDM)

Tablo 7. Tarama stratejilerinin, hiç tarama yapılmama ile karşılaştırıldığında, LGA, preeklampsi ve sezaryen oranları üzerine etkileri (mutlak risk azalması ve taranması gereken olgu sayıları).

	Hiç tarama yapmama		1999 DSÖ kriterlerine göre tarama			IADPSG kriterlerine göre tarama		
	İnsidans (%) (%95 CI)	İnsidans (%) (%95 CI)	ARR (%) (%95 CI)	NNS (%95 CI)	İnsidans (%) (%95 CI)	ARR (%) (%95 CI)	NNS (%95 CI)	
Ana model								
LGA yenidoğan	9.48 (8.98-9.98)	8.95 (8.43-9.41)	0.53 (0.37-0.74)	189 (134-268)	8.63 (7.99-9.16)	0.85 (0.54-1.29)	117 (77-185)	
Preeklampsi	4.81 (2.96-6.81)	4.54 (2.79-6.44)	0.27 (0.10-0.45)	376 (223-1010)	4.42 (2.70-6.27)	0.39 (0.15-0.65)	257 (154-679)	
Sezaryen ile doğum	19.18 (9.83-29.15)	18.93 (9.74-28.85)	0.25 (0.12-0.60)	399 (165-848)	18.84 (9.68-28.71)	0.34 (0.16-0.83)	296 (120-622)	
HAPO kriterleri eklenmiş model								
LGA yenidoğan	9.57	8.97 (8.74-9.14)	0.60 (0.43-0.83)	167 (120-231)	8.57 (8.19-8.85)	1.00 (0.72-1.38)	100 (77-185)	
Preeklampsi	5.22	4.92 (4.79-5.06)	0.30 (0.16-0.43)	331 (232-633)	4.71 (4.49-4.95)	0.51 (0.27-0.73)	196 (137-374)	
Sezaryen ile doğum	18	17.74 (17.4-18.11)	0.26 (0.11-0.60)	383 (167-944)	17.63 (17.15-8.15)	0.37 (0.15-0.85)	272 (118-669)	

ARR: absolute risk reduction (Mutlak risk azalması); CI: confidence interval; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study; IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups; LGA: large for gestational age; NNS: number needed to screen (Taranması gereken olgu sayısı). Kaynak 12'den uyarlanmıştır.

Tablo 8. Çeşitli stratejilerin perinatal sonuçlara etkisi.

	DM grubunda	CC'ye göre GDM grubunda	IADPSG'ye göre GDM grubunda	Öglisemik popülasyonda
Preeklampsi	%20.4	%8.9	%5.8	%4.8
Omuz distosisi	%5	%2.7	%1.5	%1.3

Kaynak 18'den uyarlanmıştır.

olguların %34'ünün 15 yıl içinde *overt* DM'e, IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı alan (iGDM) olgularının ise %25.7'sinin *overt* DM'e dönüşeceği bildirilmiştir. Diyabet Önleme Programlarının, yüksek riskli grupta yoğun yaşam tarzı modifikasyonu ile 10 yıldan fazla süre içerisinde *overt* DM'e gidişi %34'e kadar azaltılabileceği, bu azalmanın GDM olgularında %53'e kadar varabileceği rapor edilmiştir. Araştırmacılar, tüm bunlar dikkate alındığında 100.000 kişilik bir popülasyonda CC kriterlerine göre tarama ve tedavi yapılarak 56 omuz distosisinin (1051 yerine 995 olgu) ve IADPSG'ye göre tarama yapılarak 85 ilave omuz distosisinin engellenebileceğini (995 yerine 910 olgu) ancak bunun sağlanabilmesi için CC kriterlerine göre 38.768.139 Amerikan Doları, IADPSG'ye göre ise, CC kriterlerine ilave 125.633.826 Amerikan Doları harcanması gerektiğini hesaplamışlardır (Tablo 9).

Gebeliklerinde GDM tanısı alan kadınların, hayatlarının ileri dönemlerinde periyodik taramalar, Diyabet Gelişimini Önleme Programlarına dahil edilmeleri, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, insülin duyarlılaştırıcı ilaç-

lar vs ile 6.178 kaliteli yaşam yılı (QALY) sağlanabileceğini hesaplamışlardır. Araştırmalarının sonucunda yararlar; IADPSG kriterlerine göre taramanın uzun dönemde *overt* DM gelişimini engellemek için çaba harcanırsa *cost-effective* olduğu sonucuna varmışlardır.^[18]

Mevcut veriler GDM taraması ve tedavisi sayesinde pek çok gebelik komplikasyonunun azaltılabileceğini ve perinatal sonuçların iyileştirilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle pek çok ülke ve de DSÖ gebelikte diyabet taraması önermektedir. Testlerin duyarlılıkları kullanılan eşik değerlere bağlı olarak değişmekle birlikte %80-90 civarındadır. HAPO çalışmasının sonuçları mevcut kriterler ile normal olarak kabul edilen olgularda da artmış perinatal risklerin devam ettiğini bildirmektedir. IADPSG, HAPO çalışmasının sonuçlarını detaylıca inceledikten sonra 75 g tek basamaklı OGTT için yeni eşik değerler önermiştir. IADPSG önerilerinin kliniğe uygulanması ile elde edilecek yararlar ve maliyetler ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir. Mevcut veriler, IADPSG kriterlerine göre GDM tanısı durumunda GDM prevalansının yaklaşık 3 kat (%15-20

Tablo 9. 100.000 kişi için GDM tarama stratejilerinin maliyet ve yarar analizi.

	Strateji 1	Strateji 2	Strateji 3	Strateji 2 ve 3 arasındaki fark
Tanı konulan GDM olgu sayısı	0	5.020	17.800	12.780
Müdahale ile engellenebilecek olan ileriki dönem DM olgu sayısı	0	446	1.134	688
Omuz distosisi	1.051	995	910	85
Preeklampsi olgu sayısı	5.292	5.074	4.812	262
Total QALY	5.563.323	5.565.646	5.571.824	6.178
Total maliyet (ABD \$, 2011)	831.622.028	870.390.167	996.023.993	125.633.826
Marjinal maliyet/kazanılan QALY*	-	16.689	20.336	-
GDM tanısı uzun dönemde maternal yarar için kullanılmazsa				
Total QALY	5.563.323	5.563.340	5.563.367	27
Total maliyet (ABD \$, 2011)	831.622.028	840.855.046	856.121.038	15.265.992
Marjinal maliyet/kazanılan QALY*	-	543.119	565.407	-

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus; QALY: quality adjusted life years (Kaliteli yaşam yılı); Strateji 1: Tarama yapmama, Strateji 2: Mevcut yaklaşım, Strateji 3: IADPSG önerilerine göre yaklaşım. *: Strateji 2 strateji 1 ile, strateji 3 strateji 2 ile karşılaştırıldığında. Kaynak 18'den uyarlanmıştır.

arasına çıkarak) artacağını göstermektedir. Bu aynı zamanda maliyet artışı anlamına gelmektedir. Bu maliyet artışının mevcut yöntemler ile yapılan taramalara ve tedavilere perinatal sonuçlar bakımından üstünlüğü ve yararı tüm toplumlarda ortaya konulamamıştır. Bu konuda yapılan bir maliyet-yarar analizi IADPSG kriterlerine göre tarama yapmanın perinatal sonuçlar bakımından belirgin yararı olmadığını düşündürmektedir. Ancak GDM olguları hayatlarının ileri dönemleri için planlamalarda işe yarayacak şekilde değerlendirilirse IADPSG önerilerinin *cost-effective* olabileceği düşünülmektedir. Bu gün itibarıyla, üniversal tarama açısından perinatal sonuçları iyileştirmek amacıyla IADPSG kriterlerinin uygulamasına geçmek için henüz yeteri kadar veri mevcut değildir. Yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, durumun netleşmesine yardımcı olacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-7.
2. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221-8.
3. Landon MB, Vickers S. Fetal surveillance in pregnancy complicated by diabetes mellitus: is it necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;6:413-6.
4. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
5. 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;352:2477-86.
6. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD003395.
7. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:115-229.
8. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
9. 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.
10. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2012;4:746-52.
11. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:23.
12. Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:358-65.
13. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti Costa e, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T: Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.
14. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM: Clinical outcomes of pregnancies complicated by mild gestational diabetes mellitus differ by combinations of abnormal oral glucose tolerance test values. *Diabetes Care* 2010;33:2524-30.
15. Khan KS, Syed AH, Hashmi FA, Rizvi JH: Relationship of fetal macrosomia to a 75 g glucose challenge test in nondiabetic pregnant women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:24-7.
16. Sugaya A, Sugiyama T, Nagata M, Toyoda N: Comparison of the validity of the criteria for gestational diabetes mellitus by WHO and by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology by the outcomes of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:57-63.
17. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A: Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:77-83.
18. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;35:529-35.