

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK SINIRLARDA OLMAYAN
HİPERGLİSEMİNİN YENİDOĞANA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Alp KAZANCIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ**

**ANKARA
OCAK 2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK SINIRLARDA OLMAYAN
HİPERGLİSEMİNİN YENİDOĞANA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Alp KAZANCIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ**

**ANKARA
OCAK 2019**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	3
2.2. Maternal Hiperglisemi Komplikasyonları	4
2.2.1. Maternal komplikasyonlar	4
2.2.2. Yenidoğan komplikasyonları	5
2.3. Gebelikte Diyabet	12
2.3.1. Pregestasyonel diyabetes mellitus	13
2.3.2. Gestasyonel diyabetes mellitus	13
2.4. Diyabetik Sınırlarda Olmayan Maternal Hiperglisemi	18
2.5. Prevalans	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Maternal Özellikler ve Sonuçları	21
3.2. Yenidoğan Sonuçları	22
4. BULGULAR	23
4.1. Maternal Özellikler	23
4.2. Maternal Sonuçlar	25
4.3. Yenidoğan Özellikleri	28
4.4. Yenidoğan Sonuçları	29
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZET	64
9. SUMMARY	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gebelerin OGTT’ deki plazma glukoz değerleri	24
Şekil 2. Primer sezaryen doğum endikasyonları, sezaryen doğumlara göre yüzde değerleri	27
Şekil 3. Primer ve sekonder yenidoğan sonuçları	30
Şekil 4. LGA doğan bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri ...	32
Şekil 5. Prematür doğan bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri	32
Şekil 6. Hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri	33
Şekil 7. Polisitemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri	33
Şekil 8. Plazma glukoz değerlerinin LGA riski için çizildiği ROC eğrisi	36
Şekil 9. Plazma glukoz değerlerinin hipoglisemi riski için çizildiği ROC eğrisi	38
Şekil 10. Plazma glukoz değerlerinin prematürite riski için çizildiği ROC eğrisi	40
Şekil 11. Plazma glukoz değerlerinin polisitemi riski için çizildiği ROC eğrisi	42

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. DAB’ de riski artmış sistem malformasyonları	11
Tablo 2. GDM için risk değerlendirmesine göre tarama önerileri	15
Tablo 3. Önemli organizasyonların önerdikleri tarama tipi ve GDM tanısı için eşik değerleri	18
Tablo 4. Çalışmaya katılan gebelerin tanımlayıcı özellikleri.....	23
Tablo 5. Annelerde görülen hastalıklar	25
Tablo 6. Doğum şekli ve sezaryen endikasyonları	26
Tablo 7. Maternal sonuçlar ve plazma glukoz değerleri.....	28
Tablo 8. Yenidoğanların tanımlayıcı özellikleri.....	28
Tablo 9. Yenidoğan yatış endikasyonları	29
Tablo 10. Yenidoğan sonuçları ve plazma glukoz değerleri.....	31
Tablo 11. LGA olan ve olmayan bebeklerin annelerinin özellikleri.....	34
Tablo 12. LGA doğum için lojistik regresyon analizi.....	35
Tablo 13. Hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin annelerinin özellikleri	36
Tablo 14. Hipoglisemi gelişimi için lojistik regresyon analizi.....	37
Tablo 15. Prematürite gelişimi için lojistik regresyon analizi.....	39
Tablo 16. Polisitemi gelişimi için lojistik regresyon analizi	41

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği)
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AVSD	: Atriyoventriküler septal defekt
BAT	: Büyük arter transpozisyonu
C&C	: Carpenter-Coustan
DAB	: Diyabetik anne bebeği
dl	: Desilitre
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GHT	: Gestasyonel hipertansiyon
gr	: Gram
GÜTFH	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
HAPO	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (Hiperglisemi ve Olumsuz Yenidoğan Sonuçları)
HbA1c	: Hemoglobin A1C
HPL	: Human plasental laktojen
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği)
IGF	: İnsülin like growth faktör (insülin benzeri büyüme faktörü)
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
KŞ	: Kan şekeri
LGA	: Large for gestational age (gestasyonel yaşa göre büyük olma)
ml	: Mililitre
NDDG	: National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RDS	: Respiratuar distres sendromu

SGA	: Small for gestational age (gestasyonel yaşa göre küçük olma)
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
VSD	: Ventriküler septal defekt
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YDGT	: Yenidoğanın geçici takipnesi
YDYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik süresince yüksek plazma glukoz seviyeleri fetus ve yenidoğanda önemli istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bunlar arasında konjenital malformasyonlar, prematürite, makrozomi, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, perinatal asfiksi, solunumsal ve kardiyak sorunlar yer almaktadır (1).

Komplikasyonların etyopatogenezinine bakıldığında, maternal hiperglisemi transplasental geçişle fetusu hiperglisemik ortamda bırakmakta ve fetusun insülin üretimini artırarak aşırı fetal büyümeye (makrozomi) neden olmaktadır (2). Makrozomik bebekler doğum yaralanmaları, ölü doğum ve perinatal asfiksi açısından artmış risk altındadırlar (3). Fetal hiperinsülinemi sürfaktan sentezini bozarak respiratuvar distres sendromu (RDS) sıklığını artırmakta, ayrıca metabolik hızı artırarak hipoksemi buna sekonder de polisitemi, hiperviskozite ve hiperbilirubinemi sıklığını beklenenin üzerine çıkarmaktadır (1, 2). Sonraki dönemde hiperglisemik anne bebeklerinde çocukluk çağı obezitesi ve metabolik sendrom görülme sıklığı artmaktadır (4, 5). Bu kız çocukları ilerde gebe kaldıklarında hiperglisemik olma ihtimalleri yükselmekte (6) ve bu durum kısır döngü haline gelerek toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gebelikte diyabet iki grupta incelenmektedir. Pregestasyonel diyabet konsepsiyondan önce var olan tip 1 veya tip 2 diyabet olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı ise bilinen diyabet öyküsü olmayan veya ilk prenatal kontrolde diyabet tanısı almayan gebelerin 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucunda plazma glukoz değerinin eşik değeri aşması ile konmaktadır (7). Son çalışmalar glukoz intoleransının, hamilelik sırasında diyabet tanı kriterlerini karşılamayan, hiperglisemik bir anne grubunu oluşturduğunu ve bu annelerin bebeklerinde de hiperglisemi komplikasyonlarının gözlenebileceğini göstermiştir (8).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanı kriterlerini karşılamayan maternal hiperglisemi her yıl gebe kadınların önemli bir kısmını etkilemektedir (9-11). Yapılan birçok araştırmada bu durum istenmeyen gebelik sonuçlarıyla

ilişkili olarak bulunmuştur. GDM tanı kriterlerini karşılamayan hiperglisemi prevalansına ilişkin ülkemizde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde yapılan bir çalışmada, GDM tanı kriterlerini karşılamayan hiperglisemi prevalansının % 8,8 (11), Avusturalya' da yapılan iki çalışmada % 7 olduğu gösterilmiştir (9, 10).

Günümüzde GDM tanısı için farklı dernekler farklı tanı kriterleri önermekle birlikte bunlar arasında bir standart bulunmamaktadır (1, 11). GDM tanısı konan gebelerin antenatal ve diyabetik anne bebeklerinin postnatal takiplerinin nasıl yapılacağı iyi bilinmesine karşın, GDM tanı kriterlerini karşılamayan maternal hipergliseminin izlemi ve bebek üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir. Hangi plazma glukoz intoleransı seviyesinin anne ve bebek üzerindeki olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu belirsizdir.

Çalışmamızda uluslararası kriterlere göre GDM tanısı almayan gebelerde plazma glukoz düzeyleri ile yenidoğan komplikasyonlarının karşılaştırılması ve komplikasyonların riskini öngörmeye tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerinin gösterilebilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Plazma glukoz seviyesinin yüksekliği gebeliğin en sık komplikasyonlarından biridir (12). Gebelik sırasındaki hiperglisemi annede hipertansiyon, preeklampsi, sezeryanla doğum riskini artırırken; bebekte makrozomi, perinatal ölüm, konjenital malformasyonlar, metabolik, solunumsal ve kardiyak sorunlara yol açabilmektedir (13).

2.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelikte maternal fizyolojideki değişikliklerin en önemli hedefi fetusa yeterli metabolik desteği sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (14).

Gebeliğin ilk trimesterinde östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta β hücrelerinde hiperplazi olur ve annede glukozu karşı oluştan insülin cevabı artar. Artan insülin miktarı periferik kaslarda glukoz kullanımını ve dokuların glikojen depolarını artırır. Maternal glukozun periferik tüketiminin artması sonucu plazma glukoz düzeyi 15 mg/dl kadar düşer. Bu şekilde gelişmekte olan embriyo hipergliseminin etkilerinden korunmuş olur (15, 16).

İkinci trimesterde ise katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için plazma glukoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Bu durum başta human plasental laktojen (HPL) olmak üzere; östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojenik bir ortam oluşturmaları ile sağlanır (17). HPL gebelikteki insülin rezistansından sorumlu başlıca hormondur ve etkisini insülinin reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirmektedir.

Gebeliğin son evresi olan üçüncü trimesterde insülin gereksinimi artar. Ayrıca doku düzeyindeki insülin direnci giderek artarak % 40 ile % 70 oranına ulaşır. Catalano ve ark. (15) obez olmayan gebelerde yaptıkları çalışmada gebeliğin geç dönemlerinde insülin duyarlılığında yaklaşık % 56 düşme tespit etmiştir. Sivan ve ark. (18) sağlıklı gebelerde üçüncü trimesterde gelişen insülin rezistansının periferik kaslarda glukoz uptake oranını % 40 azalttığını göstermiştir. İnsülin direnci sonucunda maternal öglisemiye sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar.

Birçok kadında gebelik sırasında bu durum kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizması bozularak hiperglisemi gelişmektedir. Gebelik tipik olarak açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (19).

2.2. Maternal Hiperglisemi Komplikasyonları

Yükselen maternal plazma glukoz seviyelerinin olumsuz perinatal sonuçlar ile sürekli ve artan şekilde ilişkisi bulunmaktadır (20). Maternal hiperglisemi anne ve bebekle ilgili önemli komplikasyonlara yol açmaktadır.

2.2.1. Maternal komplikasyonlar

Hiperglisemisi olan gebeler preeklampsi, polihidramniyoz, preterm doğum ve enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar (8, 21). Bu gebelerde aşırı fetal büyümeye bağlı olarak sefalopelvik uygunsuzluk, uterin rüptür ve perineal laserasyon riski daha yüksektir (22). Buna bağlı sezaryen riski de artmaktadır (9, 23). Uzun dönem etkileri açısından yapılan çalışmalar gebelik dönemindeki hipergliseminin, ileride diyabet gelişimi açısından belirleyici olduğunu göstermiştir. GDM'li kadınların yarısından fazlasında 10 yıl içerisinde tip 2 diyabet gelişmektedir (24).

Hipertansiyon ve preeklampsi: Gebelikle şiddetlenen ve gebeliğin uyardığı hipertansiyon, hiperglisemik gebeliklerde preterm doğumun en sık nedenidir ve perinatal mortaliteyi artırmaktadır. Diyabeti olan gebelerde gestasyonel hipertansiyon (GHT) ve özellikle preklampsi insidansının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (25, 26).

Polihidramniyoz: 2000 ml üzerindeki değerler polihidramniyoz olarak tanımlanmaktadır. Fetal hiperglisemiye bağlı olarak oluşan fetal glukozürinin polihidramniyoza yol açtığı düşünülmektedir. Polihidramniyoz preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması ve ablasyo plasenta riskini artırmaktadır (27).

Enfeksiyonlar: Hiperglisemik gebelerde tüm enfeksiyon tiplerinin sıklığı artmaktadır. En sık üriner sistem enfeksiyonları görülmekte olup buna bağlı

oluşabilecek koryoamniyonit preterm doğum riskini artırmaktadır. Diyabetik gebelerde % 20 oranında asemptomatik bakteriüri saptanmakta ve bunların dörtte birinde pyelonefrit gelişmektedir (27).

2.2.2. Yenidoğan komplikasyonları

Hiperglisemik anne bebeklerinde yenidoğan döneminde komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite riski artmıştır. Mortalite çoğunlukla konjenital malformasyonlar ve prematürite komplikasyonlarına ikincil olarak gerçekleşmektedir. Son yıllarda maternal hipergliseminin kontrolü ile konjenital malformasyon, neonatal morbidite ve mortalite risklerinin düşmesi arasındaki ilişki çok net olarak gösterilmiştir (28). Maternal hiperglisemi sadece yenidoğan döneminde değil, uzun dönemde de komplikasyonlara yol açmaktadır.

Konsepsiyon ve birinci trimesterdeki maternal hiperglisemi konjenital defektler ve spontan abortuslara neden olurken; bu durum daha çok pregestasyonel hiperglisemili anne bebeklerinde ortaya çıkar. İkinci ve üçüncü trimesterdeki hiperglisemi ise fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemi ve makrozomi ile prezente olur. İnsülin yenidoğan komplikasyonlarının birçoğunun etyolojisinde yer almaktadır.

2.2.2.1.Kısa dönem komplikasyonlar

Yenidoğanın sık görülen kısa dönem komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır (29);

- Büyüme anormallikleri
- Doğum travması riski
- Prematürite
- Hematolojik sorunlar
- Solunumsal sorunlar
- Metabolik sorunlar
- Konjenital malformasyonlar
- Kardiyomiyopati
- Perinatal asfiksi

Gebelik sırasındaki diyabetin etki potansiyelinin incelendiği 530 gestasyonel diyabetik anne bebeğinin (DAB) katıldığı bir çalışmada komplikasyon oranları; makrozomi % 36, prematürite % 36 (<34 hafta; % 14, 34-37 hafta; % 22), RDS % 34, hiperbilirubinemi % 25, polisitemi % 5, konjenital malformasyonlar % 5, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatışı % 47 olarak saptanmıştır (30).

Büyüme anormallikleri

Makrozomi hiperglisemiye bağlı en sık izlenen komplikasyondur. Aşırı fetal büyüme makrozomi veya gestasyonel yaşa göre büyük olma (LGA) olarak ifade edilebilir. Makrozomi gebelik yaşı dikkate alınmadan doğum ağırlığının 4,000 gr ve üzerinde olması olarak tanımlanır. LGA ise gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentil üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. LGA ile aşırı fetal büyümeyle doğan prematüre bebekler tanımlanabilmektedir (31).

Oluşum mekanizmasında maternal hiperglisemi, aralıklı ve uzamış fetal hiperglisemiye neden olur. İnsülin molekül büyüklüğüne bağlı olarak plesentadan geçemez ve oluşan hiperglisemi fetal pankreasın insülin üretimini artırır. Artmış fetal insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) aracılığı ile aşırı fetal büyümeye ve insülin duyarlı karaciğer, böbrek, iskelet-kalp kasında olmak üzere viseromegaliye yol açar. Bu durum makrozomi ve/veya LGA ile sonuçlanır (29). Ek olarak maternal metabolik ortam ve plesental değişiklikler makrozomi gelişimine katkıda bulunmaktadır (32).

Diyabetik annelerin makrozomik bebekleri ile diyabetik olmayan anne bebeklerinin ağırlık ve boyları kıyaslandığında, diyabetik anne bebekleri göğüs-kafa ve omuz-kafa oranındaki artış ile orantısız bir gelişme gösterirler (33, 34). Hiperglisemiye bağlı makrozomik doğan bebekler, makrozomik olmayanlara göre daha fazla hiperbilirubinemi, hipoglisemi, asidoz, solunum sıkıntısı, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması riski taşımaktadır (35, 36).

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 10. persentil altında olması gestasyonel yaşa göre küçük olma (SGA) olarak tanımlanmaktadır. Hiperglisemiye bağlı annede gelişen renovasküler hastalık fetal büyümeyi

yavaşlatarak IUGR' ye neden olabilmektedir. Bu bebeklerde perinatal asfiksi oranı da daha yüksektir (37).

Doğum travması

Makrozomiye bağlı olarak hiperglisemik anne bebeklerinde doğum travması riski artmıştır. Travmaya bağlı olarak omuz distosisi, brakial pleksus yaralanması, klavikula ve humerus kırığı, sefal hematoma, subdural hemoraji, perinatal asfiksi görülebilmektedir. Özellikle omuz distosisi riski hiperglisemik anne bebeklerinde görülen orantısız büyüme nedeni ile artmaktadır. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık üçte birinde omuz distosisi görülmektedir (22, 38-40).

Solunumsal sorunlar

Hiperglisemiye bağlı gelişen hiperinsülinemi, fosfolipid ve sürfaktan ilişkili protein sentezini bozarak sürfaktan üretimini azaltır ve sürfaktanın salgılanmasını engeller. Bu durum term doğumlarda RDS sıklığını önemli şekilde artırmaktadır (41, 42). Hiperinsülinemiye bağlı hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinin düşmesi ile pulmoner vasküler fonksiyonun azalması ve anjiyogenezisin inhibisyonu son zamanlarda öne sürülen mekanizmalardır (43). Hiperglisemik anne bebeklerinde sezaryen oranındaki artış ile amniyotik sıvının atılamaması sonucu yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) görülme sıklığı da artmıştır (31).

Prematürite

Literatürde bulunan bazı çalışmalar hipergliseminin preterm doğum riskini artırdığını göstermiştir. Geniş bir kohort çalışması, GDM' nin spontan preterm doğum için bağımsız risk faktörü olduğunu gösterirken (44), başka bir çalışma GDM' li gebeler ile non diyabetik gebeler arasında preterm doğum açısından istatistiksel anlamlı fark bulamamıştır (45). Yine de her iki çalışmada da preterm doğum ile OGTT' deki yüksek plazma glukoz seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur.

Metabolik bozukluklar

Hiperglisemik anne bebekleri yenidoğan döneminde metabolik komplikasyonlar açısından da artmış risk altındadır. En önemlileri hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi.

Hipoglisemi tanımı yenidoğanlarda tartışmalıdır (46). Hipoglisemi tanımlayabilmek için standart sapmalı istatistiksel analizler, metabolik süreçte gelişen karışık yanıtlar, nörofizyolojik değişiklikler ve nörogelişimsel sonuçları ele almak gerekmektedir. Hipoglisemi tanımlayan eşik değer için veriler yetersiz olsa da kabul gören genel görüş, müdahale edilmesi gereken sınırın 47 mg/dl olduğudur (46, 47).

Doğumla birlikte glukoz ve diğer besleyici maddelerin geçişi durur. Fakat hiperglisemik anne bebeklerinde pankreatik hiperplaziye bağlı gelişen artmış insülin üretimi devam eder. Buna karşılık hipoglisemi önlemeye yönelik gelişen glukagon ve katekolamin yanıtı yetersiz kalır. Annenin glisemik kontrolünün kötü olması bebekte oluşan hipoglisemi sıklığını ve şiddetini artırmaktadır (29).

Diyabetik anne bebeklerinin özellikle doğumdan sonra erken dönemde yakın plazma glukoz düzey takibinin yapılması gerekmektedir. Hipoglisemik bebekler asemptomatik olabileceği gibi; emmede zorluk, hipotoni, tremor, irritabilite, nöbet gibi semptomlar gösterebilirler. Yapılan bir çalışmada DAB' de intravenöz tedavi gerektiren hipoglisemi oranı % 5 ile % 7 arasında saptanmıştır (48).

Hipokalseminin tanımı gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre değişmektedir. Hipokalsemi term veya preterm 1,500 gramın üzerindeki bebeklerde total plazma kalsiyum konsantrasyonunun 8 mg/dl veya iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 4,4 mg/dl' nin altında olması; 1,500 gramın altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde total plazma kalsiyum konsantrasyonunun 7 mg/dl veya iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 4 mg/dl' nin altında olması olarak tanımlanabilir (49).

Hipokalsemi hiperglisemik anne bebeklerinde genellikle hayatın ikinci veya üçüncü gününden sonra gözükmemektedir ve hipergliseminin şiddetiyle

bağlantılıdır. Mekanizması yetersiz paratiroid hormon, yüksek seviyelerdeki kalsitonin ve bozulmuş vitamin D metabolizması ile ilgilidir (29). Genellikle asemptomatik olarak seyretmekle beraber en sık semptom tremordur ve sıklıkla spontan geriler. Letarji, apne, takipne ve konvulziyon gibi semptomlara nadiren sebep olabilir.

Hipomagnezemi serum magnezyum düzeyinin 1,5 mg/dl altında olması olarak tanımlanmaktadır ve doğumdan sonra ilk birkaç günde DAB' de % 40 oranında görülmektedir (50). Bu durumun hiperglisemiye ikincil artmış üriner magnezyum kaybının neden olduğu maternal hipomagnezemiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipomagnezemi genelde geçici ve asemptomatiktir. Ancak hipomagnezemi PTH sekresyonunu ve etkisini azaltabilir (51, 52). Bunun bir sonucu olarak da hipokalsemili ve hipomagnezemili bazı yenidoğanlarda hipomagnezemi düzeltilene kadar hipokalsemi dirençli şekilde devam edebilir (53).

Hematolojik sorunlar

Polisitemi santral venöz hematokrit düzeyinin % 65 üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (54). Hiperglisemik anne bebeklerinde daha sık olarak görülmektedir. 276 infantın hematokrit değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada DAB' nin % 17 sinde, hematokrit % 60' ın üzerinde saptanmış ve bunların % 5' inde polisitemi geliştiği tespit edilmiştir (30).

Polisitemi oluşum patogenezinin temelinde insülin yatmaktadır. İnsülin metabolik hızı ve dokuların oksijen ihtiyacını artırarak kronik hipoksemiye yol açar. Buna bağlı eritropoetin sentezi uyarılır (29). Ek olarak artan insülin ve IGF düzeyleri eritrosit üretimini artırmaktadır (31).

Normovolemik polisitemi hiperviskoziteye yol açabilir. Polisitemi hiperviskozite ile birlikte beslenme problemleri, pletorik görünüm, akrosiyanoz, hipotoni, letarji, irritabilite, jittiness, nekrotizan enterokolit ve hiperbilirubinemiye yol açabilir (31).

Hiperviskozite, kardiyomyopatiye sekonder düşük kardiyak output ve maternal düşük seviyelerdeki protein C, protein S ve antitrombin ile birlikte tromboz riskini artırmaktadır. En sık renal ven trombozu gözükmemektedir (29).

Hiperbilirubinemi riski hiperglisemik anne bebeklerinde artmaktadır. Hiperbilirubineminin başlıca nedenleri; artmış preterm doğum ve polisitemi riski, azalmış karaciğer konjugasyonudur (31, 50). Erken tanı ve tedavi ile genellikle ciddi düzeylere yükselmemektedir (31).

Konjenital malformasyonlar

Hiperglisemik anne bebekleri özellikle konsepsiyon dönemindeki ve erken gestasyonel haftalardaki hipergliseminin neden olduğu majör konjenital malformasyonlar açısından risk taşımaktadır (55). Zayıf diyabetik kontrol ile yüksek hemogloblin A1c (HbA1c), embriyogenez ve organogenez dönemindeki fetusa hiperglisemi ile teratojenik etki göstermektedir (29). Gebeliğin 14. haftasında HbA1c değeri % 7-8,5 ise risk % 5 iken, % 10' un üzerinde ise risk % 22' ye yükselmektedir (55, 56). Hiperinsülinemi gebeliğin geç dönemlerinde olduğundan dolayı etyolojide yer almamaktadır (29).

Diyabetik anne bebeklerindeki malformasyonların 2/3' ünü kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi malformasyonları oluşturmaktadır (57). DAB' lerde riski artmış malformasyonlar Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tablo 1. DAB’ de riski artmış sistem malformasyonları (30, 57-59)

Santral Sinir Sistemi	Kardiyovasküler Sistem	Kraniyofasiyal / İskelet Sistemi	Gastrointestinal / Renal Sistem
Anensefali	Hipoplastik sağ / sol kalp sendromu	Hemifasiyal mikrozomi	Mikrokolon
Holoprosensefali	AVSD / VSD	Yarık damak / dudak	Duodenal atrezi
Eksensefali	Triküspit / mitral atrezi	Mikrognati	Anal atrezi
Mikrosefali	Çift girişli sol / Çift çıkışlı sağ ventrikül	Mikroftalmi	Renal agenezi
Spina bifida	BAT	Femoral hipoplazi	Kistik böbrek
Meningomyelosel	Fallot tetralojisi	Kaudal regresyon sendromu	Hidronefroz

AVSD: Atriyoventriküler septal defekt, BAT: Büyük arter transpozisyonu, VSD: Ventriküler septal defekt

Perinatal asfiksi

Hiperglisemik anne bebeklerinin perinatal asfiksi açısından artmış risk altında olmalarının birkaç nedeni bulunmaktadır. Makrozomiye bağlı zor doğumda özellikle omuz distosisi eşlik ediyorsa asfiksi riski artar (60). Hipoksiyle karakterize fetal ortam asfiksi oluşumuna katkı sağlamaktadır (31). Ek olarak kontrolsüz maternal hiperglisemi, artmış HbA1c ve 2,3 difosfogliserat ile birlikte hemoglobinin oksijene olan afinitesini azaltarak dokulara oksijen sunumunu azaltmaktadır (61). GDM’ li annelerde yapılan bir çalışmada umbilikal arter ph değerinin 7,2 altında bulunma oranı % 15 olarak saptanmıştır (3).

Kardiyomiyopati

Hiperglisemi ve hiperinsülinemiye bağılı olarak hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilmektedir. Bu durum öncelikle interventriküler septumu etkilese de daha şiddetli vakalarda myokardiyumu da etkileyebilmektedir (62).

Miyokardiyal hipertrofi pregestasyonel veya GDM' de % 25-75 oranında geniş bir aralıkta görülebilmektedir (63, 64). Son çalışmalar diyabet tipinden bağımsız olarak iyi sağlanan glisemik kontrolün interventriküler septum hipertrofisi ve minör kardiyak fonksiyon kaybını tamamen engellemediğini göstermiştir (65, 66). Miyokardiyal hipertrofi ventriküler kompliyansa azalma ve fonksiyonel olarak sol ventrikül çıkış yolunda daralmaya neden olmaktadır (29, 31). Vakalar genelde asemptomatiktir fakat ciddi kardiyomiyopati varlığında kalp yetmezliği ve solunumsal problemler gelişebilmektedir (29). İnsülin seviyesi düşükçe kardiyak hipertrofi birkaç ay içinde anatomik olarak normale dönmektedir. Fakat uzun dönem etkileri değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (31).

2.2.2.2. Uzun dönem komplikasyonlar

Hiperglisemik anneden doğan bebekler çocukluk veya adölesan dönemde doğum kilosundan bağımsız olarak obezite, düşük entellektüel başarı ve tip 1/tip 2 diyabet riski altındadır (5, 67). DAB' nin normoglisemik anne bebeklerine göre her yaşta daha kilolu oldukları ve daha fazla yağ dokusu bulundurdıkları saptanmıştır (68, 69). Gebelik dönemindeki hipergliseminin şiddeti ile bu çocuklarda 5-7 yaş arasında obezite ortaya çıkması arasında pozitif ilişki görülmüştür (6).

2.3. Gebelikte Diyabet

Günümüzde Amerikan Diyabet Birliği (ADA)' nin önerdiği şekilde altta yatan patogeneze yönelik gebelik dönemindeki diyabet iki grupta incelenmektedir.

2.3.1. Pregestasyonel diyabetes mellitus

Pregestasyonel diyabetes mellitus, konsepsiyondan önce var olan tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) (insülin bağımlı) veya tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) (insülin bağımlı olmayan) olarak tanımlanmaktadır.

2.3.2. Gestasyonel diyabetes mellitus

Gestasyonel diyabet gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanı alan çeşitli düzeylerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (70). Bu nedenle GDM daha önce tespit edilmemiş T1DM, T2DM veya sadece gebelikte ortaya çıkan diyabetes mellitusu kapsamaktadır (7). Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) halen bu terminolojiyi kullansa da son yıllarda IADPSG, ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların gebelik ilişkili insülin direncine bağlı diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu kuruluşlar gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan diyabet için gestasyonel diyabet terimini kullanırken, gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için aşikar diyabet terimini kullanmaktadır (71-73).

2.3.2.1. Gestasyonel diyabetes mellitus taraması ve tanısı

Gestasyonel diyabetes mellitus 1957’ de Elsie Reed Carrington (74) tarafından tanımlanmıştır. Bu süreçte ABD’ de tarama yöntemi olarak 3 saatlik 100 gr OGTT kullanılmaya başlanmış ve ABD Ulusal Sağlık Örgütü kriterleri baz alınmıştır. O’Sullivan ve Mahan (75) 1964 yılında yaptıkları çalışmada, 752 kadından oluşan 3 saatlik 100 gr OGTT yapılan 2. ve 3. trimesterdeki gebelerin sonuçlarını kaydetmiştir. Daha sonra 1013 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma yapmıştır. İki ve daha fazla anormal glukoz değeri olan sonuçların tek anormal glukoz değeri olanlardan daha güvenilir olduğu kanısına varmıştır ve “O’Sullivan” kriterleri 1970’ lere kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu eşik değerler için Somogyi–Nelson tekniği ile venöz kan kullanılmaktadır. Eşik

değerlerde oluşan farklılıklardan dolayı 1979’ da Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından yeni eşik değerler oluşturulmuştur. Zaman içinde test tekniğinde olan değişikliklerden dolayı Carpenter-Coustan (C&C) kriterleri geliştirilmiştir. ACOG ise NDDG ve C&C’ nin her ikisinin de kullanılabilir yöntemler olduğunu belirtmiştir (76). Daha sonra 2011 yılında C&C kriterleri ADA tarafından kabul edilerek ADA önerilerine dahil olmuştur (77). ADA 2015 yılından itibaren ‘Diyabette Tıbbi Bakım Standartları’ raporlarında GDM tanısında tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmektedir. WHO 2006 yılında GDM için gebe olmayanlarda da kullanılan 75 gr OGTT ile 2 saatlik test eşik değerlerini baz almış, 2013 yılında ise GDM için eşik değerleri revize etmiştir (73). IADPSG 2010 yılında düzenlediği çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gr OGTT yapılmasını önermiştir (71). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 klavuzunda iki basamaklı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte; kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle alternatif olarak 75 gr glukozlu OGTT’ nin de GDM tanısında kullanılabileceğini belirtmektedir (78).

Gestasyonel diyabetes mellitus taramasında diyabet tanısı almamış tüm gebelerin (evrensel tarama) veya sadece risk grubunda bulunan gebelerin (selektif tarama) tarandığı iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. GDM için risk değerlendirmesine göre tarama önerileri Tablo 2’de belirtilmiştir (20).

Tablo 2. GDM için risk değerlendirmesine göre tarama önerileri (79)

GDM için risk grupları		Tarama önerileri
Düşük risk	• Düşük riskli etnik grupta olmak* • 25 yaşından küçük olmak • Birinci derece akrabada DM öyküsünün olmaması • Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin normal olması • Glukoz metabolizması öyküsünün anormal olmaması • Makrozomik bebek veya kötü obstetrik sonuç öyküsünün bulunmaması • Normal doğum ağırlığı	Tamamı mevcutsa tarama önerilmemekte
Orta risk	• Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayanlar	24-28. haftalarda taranmalı
Yüksek risk	• Obezite (Gebelik öncesi VKİ >27 kg/m²) • Birinci derece akrabada DM öyküsü olması • Önceki gebeliklerinde GDM veya makrozomik bebek öyküsü olması • Bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü olması	İlk vizitte tarama yapılmalı, negatif sonuçlanması halinde testler 24 - 28.gebelik haftasında tekrarlanmalı

* Yerli amerikalı, siyahi amerikalı, afrikalı ve asyalı haricindekiler

TEMD 2018 kılavuzunda (78) sadece risk grubu değil, tüm gebelere 24-28. haftalar arasında gestasyonel diyabet açısından tarama yapılmasını önermiştir. ADA önceki önerilerinde ‘Düşük risk’ grubundaki gebelerde diyabet taramasının gerekli olmadığını belirtirken, 2013 yılındaki kılavuzunda diyabet tanısı almayan tüm gebelerin 24-28. haftalarda taranmasını uygun görmüştür (80, 81). ACOG da son önerilerinde tüm risk grubundaki gebelerin taranmasını önermiştir (82).

Gestasyonel diyabetes mellitus taramasında tek basamaklı veya iki basamaklı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Tek basamaklı yaklaşım 75 gr OGTT uygulanması esasına dayanırken; iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, daha sonra gerekirse 75 gr veya 100 gr OGTT uygulanması esasına dayanır.

Tek basamaklı yaklaşım

IADPSG 2010 yılında HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study) çalışmasına dayanarak yeni eşik değerler belirlemiştir. Bu değerleri gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının ve kord kanındaki c peptid düzeyinin 90. persentil üzerine çıkma riskini 1.75 kat artıran ortalama plazma glukoz düzeylerini temel alarak belirlemiş ve 75 gr glukozlu 2 saatlik tek basamaklı GDM taraması yapılmasını önermiştir (71). ADA ilk kez ‘2011 Bakım Standartları’ nda daha önce diyabet olduğu bilinmeyen tüm kadınlara IADPSG önerilerini esas alarak, gebeliklerinin 24-28. haftaları arasında 75 gr OGTT yaptırmalarını önermiştir. Diğer kuruluşlardan WHO ve Amerikan Endokrin Derneği tek basamaklı yaklaşımı önermektedir (73, 83). ADA 2017 klavuzunda her iki yaklaşımı da önermiştir.

Tarama testlerinden 75 gr OGTT; 100 gr OGTT’ ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığının daha yüksek olmasının sebebi testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir yüksek değerin yeterli olmasıdır (84). Bu nedenle GDM insidansı önemli ölçüde (% 5-6’ dan % 15-20’ lere) yükselmiştir. Dünya genelinde obezite ve diyabetin kaygı verici düzeyde artması nedeniyle kadınlar ve bebekleri açısından komplikasyonları optimize edebilmek için kuruluşlar tek basamaklı yaklaşıma doğru yönelim göstermektedir.

İki basamaklı yaklaşım

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) uzmanları 2013’te toplanan ‘GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı’ ndan sonra yayınladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıtlar olmadığını, amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 gr glukozlu ön tarama testi ve ardından 100 gr glukozlu 3 saatlik OGTT) önermiştir. ACOG, IADPSG kriterleri kullanılarak GDM tanı oranının % 18’ lere çıkabileceğini belirtmiştir. Aradaki bu farkın iki basamaklı tarama yöntemiyle tanı alanlara göre daha az olumsuz perinatal sonuçlarla karşılaşmayacağını ve bu

gebelerin tedaviden benzer yararlar göremeyebileceğini belirterek iki basamaklı yaklaşımı önermektedir (82). İki basamaklı yaklaşımda 50 gr glukozlu tarama testini takiben eşik değerin aşılması durumunda OGTT yapılmaktadır.

Tarama testinde 50 gr OGTT' de 1 saat sonra kan şekeri (KŞ) düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur ve daha ileri bir testin (100 gr veya 75 gr glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 1. saat KŞ eşik değeri 140 mg/dl alınırsa GDM' li kadınların % 80' ine, buna karşılık eşik değeri olarak 1. saat KŞ 130 mg/dl kabul edilirse GDM' li kadınların % 90' ına tanı konulabilir. Genel olarak 50 gr glukozdan 1 saat sonraki KŞ >180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (78).

Tarama testinde 50 gr OGTT' si pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 gr glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak tanı amaçlı OGTT' nin, 75 gr glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabilir. Her iki testte de en az iki değer eşik değeri ve üzerinde olması GDM tanısı koydurur.

Organizasyonların önerdikleri güncel tarama yöntemleri ve eşik değerler Tablo 3' de belirtilmiştir.

Tablo 3. Önemli organizasyonların önerdikleri tarama tipi ve GDM tanısı için eşik değerleri (73, 78, 82, 84-86)

	Tarama testi	Tanı için gerekli anormal değer sayısı	Eşik değerler			
			AKŞ	1.saat KŞ	2.saat KŞ	3.saat KŞ
ACOG 2013 C&C (82)	İki basamaklı 3 saat 100 gr OGTT	≥ 2	95	180	155	140
ACOG 2013 NDDG (82)	İki basamaklı 3 saat 100 gr OGTT	≥ 2	105	190	165	145
ADA 2017 (86)	İki basamaklı 3 saat 100 gr OGTT	≥ 2	95	180	155	140
CDA 2018 (85)	İki basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	95	191	162	-
TEMD 2018 (78)	İki basamaklı 3 saat 100 gr OGTT	≥ 2	95	180	155	140
ADA 2017 (86)	Tek basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	92	180	153	-
IADPSG 2010 (71)	Tek basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	92	180	153	-
WHO 2013 (73)	Tek basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	92	180	153	-
FIGO 2015 (84)	Tek basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	92	180	153	-
TEMD 2018 (78)	Tek basamaklı 2 saat 75 gr OGTT	≥ 1	92	180	153	-

ADA: Amerikan Diyabet Birliği, AKŞ: Açlık kan şekeri, C&C: Carpenter-Coustan, CDA: Kanada Diyabet Birliği, FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği, NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

2.4.Diyabetik Sınırlarda Olmayan Maternal Hiperglisemi

Yapılan bazı çalışmalar GDM tanı ölçütlerinin yetersiz olduğunu ve daha düşük seviyelerdeki hipergliseminin de olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (87-92).

Fransa’ da 2001 yılında yapılan gestasyonel hiperglisemi ile kontrol grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, 15 merkezde gebelere 24-28. haftalarda 50 gr

tarama testi yapılmıştır. $K\dot{S} \geq 130$ mg/dl olan gebelere 3 saat 100 gr OGTT uygulanmış ve tek anormal değere sahip 131 gebe hafif gestasyonel hiperglisemi olarak tanımlanmıştır (C&C kriterleri). Kontrol grubu 50 gr tarama testinde $K\dot{S} < 130$ mg/dl olan 108 kişiden oluşturulmuştur. Gestasyonel hiperglisemisi olan gebelerde LGA oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Makrozomiye etkileyen risk faktörleri (gebelik öncesi VKİ > 25 kg/m², maternal yaş > 35 , multiparite) düzeltildikten sonra da anlamlı olan ilişki devam etmiştir (89).

Çin’ de 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ise; 1 yıl süreyle 9471 gebe taranmış, 154 gebede bozulmuş glukoz toleransı (50 gr tarama testinde $K\dot{S} \geq 140$ mg/dl olup, 75 gr iki saatlik OGTT’de WHO kriterlerine göre GDM tanısı almamış) tespit edilmiştir. Kontrol grubu olarak normal glukoz toleransı olan 302 gebe alınmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde erken membran rüptürü, preterm doğum ve LGA riskinin kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir (88).

Bahsedilen çalışmalar iki basamaklı yaklaşımı temel alarak; 50 gr tarama testinde eşik değeri aşıp, OGTT’ de GDM tanısı konmamış gebeleri hiperglisemik olarak tanımlamış ve olumsuz perinatal sonuçların bu gebeler için artmış olduğunu göstermiştir. Tek basamaklı 75 gr OGTT’ yi kullanarak yapılan daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2008 yılında yayınlanan prospektif gözlemsel bir çalışma olan HAPO ile mevcut tarama kriterleriyle diyabet tanısı almayan gebelerde maternal plazma glukoz seviyelerinin olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çok merkezli (15 merkez) olarak 2000-2006 yılları arasında, 24-32. gebelik haftalarında 75 gr OGTT yapılan 25,505 gebe değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya katılan gebeler OGTT’ deki plazma glukoz seviyelerine göre 7 kategoriye ayrılmış ve elde edilen verilerle maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (1). Çalışma sonucunda önceki yıllarda gebelik için normal kabul edilen maternal gliseminin 24-28. gestasyonel haftadan itibaren maternal ve perinatal riskleri artırabildiği gösterilmiştir. Çalışmada olumsuz sonuçları artıran eşik plazma glukoz değeri belirtilmemiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitus taraması ve tanısal yaklaşımı konusunda yıllar boyu önemli tartışmalar olmuştur. Tarama şekli ve eşik değerler olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olarak zaman içerisinde değişmek durumunda kalmıştır ve standardizasyon sağlanamamıştır. Hangi plazma glukoz seviyesinin olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu belirsizdir. Buna bağlı olarak GDM tanısı almayan fakat hiperglisemisi olan gebelerin takibi yapılamamakta, olumsuz fetal ve yenidoğan sonuçları ortaya çıkmaya devam etmektedir.

2.5. Prevalans

Gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı özellikle son 20 yılda artış göstermiştir. Prevalanstaki artışın en önemli nedeni olarak genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaştaki artış gösterilmektedir (93). Bir diğer önemli neden ise olumsuz perinatal sonuçlara bağlı tarama şeklinin değiştirilmesi ve eşik değerlerin düşürülmesidir.

Gestasyonel diyabet prevalansı farklı tarama ve tanı kriterlerine, ırk ya da etnik kökene, populasyonun yaş ortalamasına, vücut kompozisyonu ve diyabet prevalansına bağlı olarak değişmektedir (94). ABD’ de GDM prevalansının ortalama % 6-7 olduğu tahmin edilmektedir (95). Avrupa’ da bu oran % 1-10 arasındayken, Türkiye’ de ortalama % 4-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (96, 97). İngiltere’ nin Leicester kentinde 1980 yılında WHO 1980 kriterleri (sadece selektif hastalar taranmakta ve eşik değerler daha yüksek) ile GDM prevalansı % 1,1 iken, Manchester’ da 2012 yılında IADPSG 2010 kriterleri ile GDM prevalansı % 24,3’ e ulaşmıştır (98).

Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterlerini karşılamayan hiperglisemi prevalansı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Avusturalya’ da yapılan iki çalışmada GDM tanı kriterlerini karşılamayan hiperglisemi prevalansının % 7 (9, 10); ABD’ de yapılan bir çalışmada % 8,8 olduğu gösterilmiştir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 669 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışma gözlemsel prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Kasım 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GÜTFH) Kadın Doğum Polikliniği'nde takip edilen, 28. gestasyonel haftaya kadar tek basamaklı 75 gr OGTT'yi tamamlamış, bilinen diyabet ve GDM öyküsü olmayan gebeler dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler, yardımcı üreme tekniği kullanılan gebelikler, intrauterin enfeksiyon saptanan ve IADPSG 2010 tanı kriterlerine (71) ($AK\dot{S} \geq 92$ mg/dl, 1. saat $K\dot{S} \geq 180$ mg/dl, 2. saat $K\dot{S} \geq 153$ mg/dl) göre GDM tanısı alan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. OGTT' sini GÜTFH biyokimya laboratuvarı dışında yapan ve doğumu başka hastanede gerçekleşen gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1. Maternal Özellikler ve Sonuçları

Gebelere GÜTFH biyokimya laboratuvarında 24-28. haftalar arasında 75 gr glukoz ile standart tek basamaklı OGTT yapılmıştır. Glukoz ölçümleri enzimatik heksokinaz yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Gebelerin yaş, boy, gebelik öncesi vücut ağırlığı, gebelikteki kilo alımı, kan basıncı değerleri, sigara ve alkol kullanımı, gebelik ve doğum sayıları, gebelikteki komorbid durumları, OGTT açlık, 1. saat, 2. saat plazma glukoz değerleri kaydedilmiştir.

Gebelik öncesi VKİ ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanımı adet/gün olarak kaydedilmiştir. Gebelerin kan basınçları poliklinik kontrollerinde ve yatışlarında değerlendirilmiştir. Gestasyonel hipertansiyon 20. gebelik haftasından sonra en az 6 saat ara ile iki veya daha fazla ölçümde sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ve üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mm/Hg ve üzerinde olan gebelerde tanımlanmıştır (99). Preeklampsi bu kriterleri taşıyan ve 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde protein atılımı saptanan gebelerde tanımlanmıştır (99).

3.2. Yenidoğan Sonuçları

Çalışmada primer sonuç olarak LGA doğum, bebekte hipoglisemi gelişimi ve makrozomiye bağlı sezaryen endikasyonu varlığına bakılmıştır. Sekonder sonuç olarak prematürite, SGA doğum, YDYBÜ yatış gereksinimleri (polisitemi, hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı, konjenital malformasyon, asfiksi) değerlendirilmiştir.

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde olan bebekler LGA, 10. persentil altında olanlar SGA olarak değerlendirilmiştir. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığını değerlendirmek için Fenton 2013 büyüme eğrileri kullanılmıştır (100). Postnatal 72 saat içerisinde bebekte plazma glukoz seviyesinin 47 mg/dl' nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmıştır. Kapiller tüpe alınan kan santrifüj edilerek bakılan venöz hematokrit düzeyinin % 65 üzerinde olması polisitemi olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel haftası 35 ve üzerinde olan bebeklerde hiperbilirubinemi Amerikan Pediatri Akademisi 2004 rehberine (101), 35 haftanın altındaki bebeklerde Türk Neonatoloji Derneği 2014 önerisine göre (102) değerlendirilmiştir. En az bir plazma total bilirubin değerinin sınırın üzerinde olması ile fototerapi açılması hiperbilirubinemi olarak tanımlanmıştır. Sadece gözlemsel amaçlı yatan ve 24 saatten az süre kalan bebekler YDYBÜ yatışına dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edilmiştir. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. Kesim değerleri ROC Curve Analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

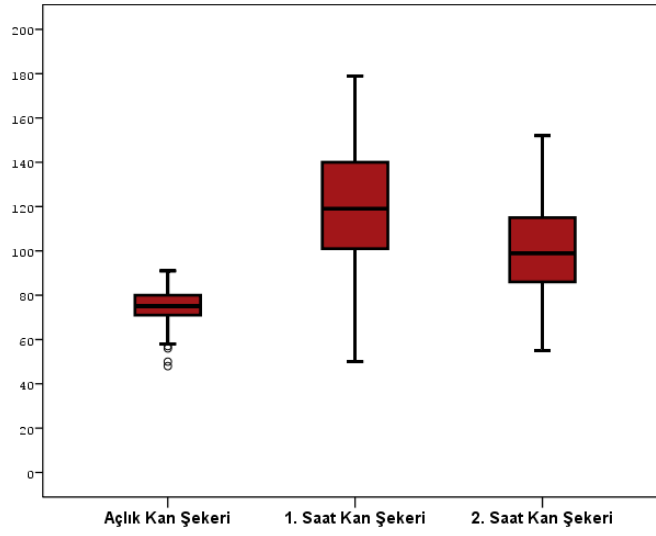
4.1. Maternal Özellikler

Çalışmaya Kasım 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında toplam 354 gebe dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 4’ te özetlenmiş olup ortalama yaş 30, gebelik öncesi VKİ 24,3 (kg/m²), gebelikteki kilo alımı 14,2 kg olarak saptandı. Katılımcılarda alkol tüketimi görülmezken, 29 katılımcının gebeliğinde sigara kullanımı mevcuttu. Ortalama sigara kullanımı 5,7 adet/gün olarak hesaplandı. Ortalama gebelik sayıları (gravida) 1,97, ortalama doğum sayıları (parite) 1,63 idi.

Tablo 4. Çalışmaya katılan gebelerin tanımlayıcı özellikleri

Maternal özellikler	Gebe sayıları (%)	Ort. ± SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	354 (100)	30,0 ± 5,4	19-42
Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²)	354 (100)	24,3 ± 4,4	15-41
Gebelikteki kilo alımı (kg)	354 (100)	14,2 ± 4,8	1-35
Sigara kullanımı (adet/gün)	29 (8,2)	5,7 ± 4,6	2-20
Alkol kullanımı	0 (0)	0	0
Gravida	354 (100)	1,97 ± 1,15	1-8
Parite	354 (100)	1,63 ± 0,77	1-5
Açlık kan şekeri (mg/dL)	354 (100)	75,4 ± 7,6	48-91
1. saat kan şekeri (mg/dL)	354 (100)	121,0 ± 26,9	50-179
2. saat kan şekeri (mg/dL)	354 (100)	100,8 ± 20,4	55-152

Gebelerin OGTT’ deki ortalama açlık plazma glukoz değeri 75,4 mg/dl, 1. saat plazma glukoz değeri 121 mg/dl, 2. saat plazma glukoz değeri 100,8 mg/dl olarak saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Gebelerin OGTT’ deki plazma glukoz değerleri

Tablo 5’ te belirtildiği gibi annelerin 150’ sinde gebeliğe bağlı veya komorbid hastalık mevcut idi.

Tablo 5. Annelerde görülen hastalıklar (Gebeliğe bağlı veya komorbid)

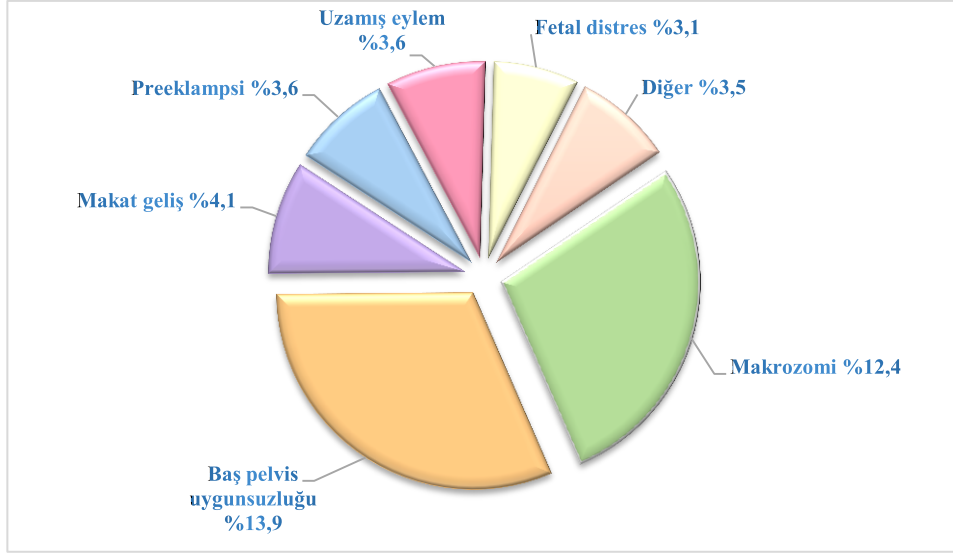
	Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Gestasyonel hipotiroidi	80	22,6
Üriner sistem enfeksiyonu	38	10,7
Trombofili	12	3,4
Epilepsi	3	0,8
Romatoid artrit	2	0,6
Çölyak	2	0,6
Gebelik kolestazı	3	0,8
Ailevi akdeniz ateşi	2	0,6
İmmun trombositopenik purpura	2	0,6
Astım	1	0,3
Behçet hastalığı	1	0,3
Hipertiroidi	1	0,3
Glomerulonefrit	1	0,3
Trombositopeni	1	0,3
Trombosit fonksiyon bozukluğu	1	0,3
Total	150	42,3

4.2. Maternal Sonuçlar

Çalışmaya katılan gebelerin 28' inde (%7,9) gestasyonel hipertansiyon, 7' sinde (% 2) ise preeklampsi saptandı. Çalışmadaki 161 (% 45,5) gebe vajinal yol (VY) ile doğum yaparken, 193 (% 54,5) gebe sezaryen ile doğum gerçekleştirdi. Sezaryen doğumların % 44,5' i primer sezaryen, % 35,2' si mükerrer, % 20,2' si elektif olarak gerçekleşti. Sezaryen endikasyonları Tablo 6' da belirtilmiştir. Primer sezaryen doğum endikasyonları Şekil 2' de belirtilmiştir.

Tablo 6. Doğum şekli ve sezaryen endikasyonları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Vajinal yol ile doğum	161	45,5
Sezaryen doğum	193	54,5
➤ Mükerrer	68	35,2
➤ Elektif	39	20,2
➤ Primer	86	44,5
○ Baş pelvis uygunsuzluğu	27	13,9
○ Makrozomi	24	12,4
○ Makat geliş	8	4,1
○ Preeklampsi	7	3,6
○ Uzun eylem	7	3,6
○ Fetal distres	6	3,1
○ Plasenta dekolmanı	1	0,5
○ Polihidramniyoz	1	0,5
○ Renal nakil	1	0,5
○ Vulvar varis	1	0,5
○ Annede kalça çıkığı	1	0,5
○ Kondilom (HPV)	1	0,5
○ Kord prolapsusu	1	0,5



Şekil 2. Primer sezaryen doğum endikasyonları, sezaryen doğumlara göre yüzde değerleri

Maternal sonuçların OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerlerine göre analizinde (Tablo 7);

- Gestasyonel hipertansiyonu olan annelerin OGTT 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,005, p=0,002**).
- Makrozomiye bağlı sezaryen doğum yapan annelerin OGTT açlık ve 1. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,002, p< 0,001**).

Tablo 7. Maternal sonuçlar ve plazma glukoz değerleri

Gebelik sonuçları		Açlık kan şekeri			1. saat kan şekeri			2. saat kan şekeri		
		Ort.	SS	Median	Ort.	SS	Median	Ort.	SS	Median
Makrozomiye bağlı sezaryen	Yok	74,9	7,6	75	118,6	25,8	117	100,1	19,6	99
	Var	79,3	7,2	78	143,0	27,1	145	107,0	25,7	106
	p	0,002			<0,001			0,120		
Hipertansiyon	Yok	75,3	7,6	75	119,7	26,4	118	99,9	20,3	99
	Var	76,5	7,9	77	136,3	28,3	143	112,0	17,7	113
	p	0,345			0,005			0,002		
Preeklampsi	Yok	75,3	7,6	75	120,6	26,6	119	100,6	20,4	99
	Var	76,9	9,4	76	140,3	36,4	148	114,1	19,0	122
	p	0,407			0,110			0,080		

4.3.Yenidoğan Özellikleri

Çalışmadaki 354 bebeğin 172' sinin cinsiyeti (% 48,6) kız, 182' sinin (% 51,4) erkekti. Bebeklerin doğumdaki ortalama gestasyonel haftaları 37,9 olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlıkları 3254,2 gr, boyları 49,4 cm idi. Yenidoğanların tanımlayıcı özellikleri Tablo 8' de belirtilmiştir.

Tablo 8. Yenidoğanların tanımlayıcı özellikleri

Yenidoğan özellikleri	Bebek sayıları (%)	Ort. ± SS	Min - Maks
Doğumdaki gestasyonel hafta	354 (100)	37,9 ± 1,8	26 - 41
Doğum ağırlığı (gr)	354 (100)	3254,2 ± 551,3	850 - 4580
Doğum boyu (cm)	354 (100)	49,4 ± 2,1	36 - 53
Bebeğin cinsiyeti			
○ Erkek	182 (51,4)		
○ Kız	172 (48,6)		

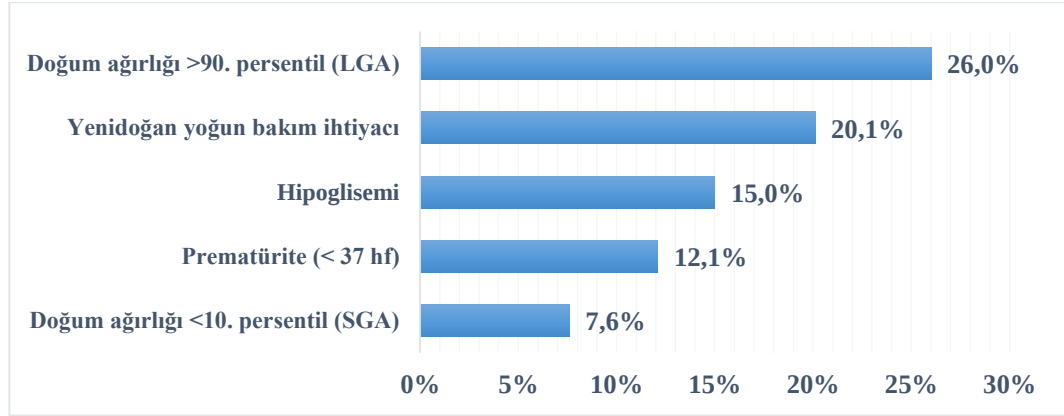
4.4.Yenidoğan Sonuçları

Çalışmadaki bebeklerin 92’ sinde (% 26) gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde idi. Bebeklerin 53’ ünde (% 15) hipoglisemi saptandı. Çalışmadaki 43 bebek (% 12,1) prematüre (<37 hf) olarak doğdu. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 10. persentil altında olan 27 bebek (% 7,6) vardı. Bebeklerin 71’ inde (% 20,1) YDYBÜ ihtiyacı saptandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri Tablo 9’ da belirtilmiştir.

Tablo 9. Yenidoğan yatış endikasyonları

Yoğun bakım ihtiyacı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiperbilirubinemi	19	5,3
Prematürite	10	2,8
Yenidoğanın geçici takipnesi	8	2,3
Polisitemi	7	2,0
Sepsis	5	1,4
Hipoglisemi	5	1,4
İntrauterin gelişim geriliği	4	1,1
Respiratuar distres sendromu	4	1,1
Asfiksi	3	0,8
Konjenital kalp hastalığı	3	0,8
Hirschsprung hastalığı	1	0,3
İmmun hidrops	1	0,3
Pilor stenozu	1	0,3

Bebeklerin 16’ sında (% 4,5) polisitemi saptanırken, 7 bebeğe (% 2) parsiyel kan değişimi uygulandı. Bebeklerin 33’ ünde (% 9,3) indirekt hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi ihtiyacı oluştu. Gestasyonel haftası 26 olan 2 bebek YDYBÜ izleminde ex oldu. Primer ve sekonder sonuçlar Şekil 3’ de belirtilmiştir.



Şekil 3. Primer ve sekonder yenidoğan sonuçları

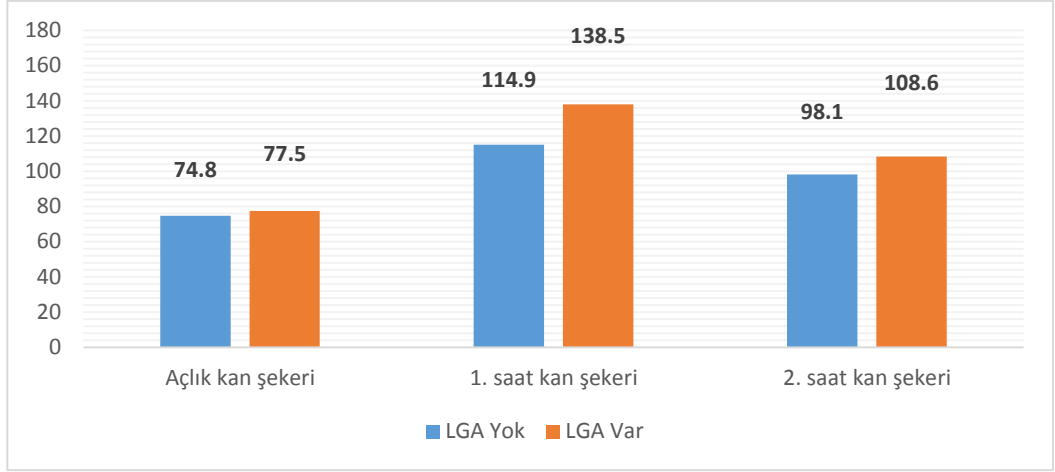
Yenidoğan sonuçlarının OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerlerine göre analizinde (Tablo 10);

- LGA olan bebeklerin annelerinin OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,003, p<0,001, p<0,001**).
- Hipoglisemi saptanan bebeklerin annelerinin OGTT 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,002, p=0,001**).
- Prematür doğan bebeklerin annelerinin OGTT 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,037**).
- Polisitemi saptanan bebeklerin annelerinin OGTT açlık plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,046**).

Tablo 10. Yenidoğan sonuçları ve plazma glukoz değerleri

Yenidoğan sonuçları		Açlık kan şekeri			1. saat kan şekeri			2. saat kan şekeri		
		Ort.	SS	Median	Ort.	SS	Median	Ort.	SS	Median
LGA	Yok	74,8	7,9	74	114,9	23,9	115	98,1	18,9	97
	Var	77,5	7,9	77	138,5	27,4	140,5	108,6	22,6	108
	p	0,003			<0,001			<0,001		
Hipoglisemi	Yok	75,0	7,7	75	118,8	26,2	117	99,1	20,1	98
	Var	78,0	9,0	76	133,8	27,8	134	110,4	19,7	109
	p	0,059			0,002			0,001		
Yoğun bakım ihtiyacı	Yok	75,6	8,1	75	119,9	26,7	118	100,2	20,6	99
	Var	75,2	7,2	75	125,5	27,6	120	103,2	19,7	100
	p	0,299			0,616			0,991		
Prematürite (<37 hf)	Yok	75,5	7,8	75	120,6	26,4	119	99,8	19,9	99
	Var	75,7	8,8	76	124,5	30,8	119	108,2	22,4	110
	p	0,934			0,568			0,037		
SGA	Yok	75,4	8,1	75	121,3	27,0	119	100,8	20,6	99
	Var	77,0	6,1	76	118,3	26,6	116	100,8	17,9	99
	p	0,298			0,616			0,991		
Hiperbilirubinemi	Yok	75,5	8,0	75	120,3	26,9	118	100,6	20,4	99
	Var	75,5	7,4	75	128,1	26,6	125	103,2	20,8	100
	p	0,800			0,161			0,572		
Polisitemi	Yok	75,3	7,8	75	121,2	26,8	119	100,9	20,7	99
	Var	80,5	9,0	79	116,7	30,2	109,5	99,9	15,0	98
	p	0,046			0,389			0,931		

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde doğan, prematür doğan, hipoglisemi gelişen ve polisitemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri Şekil 4-7’ de belirtilmiştir.

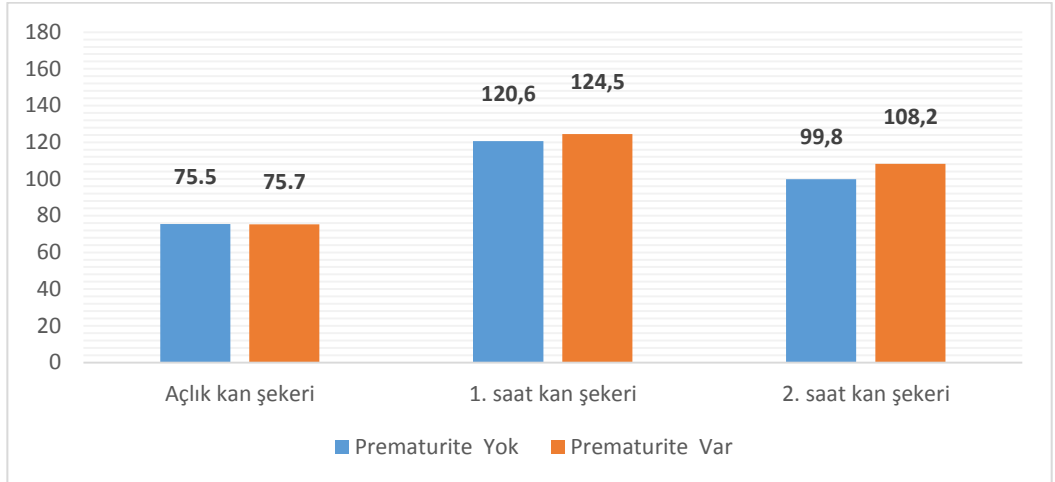


p=0,003

p<0,001

p<0,001

Şekil 4. LGA doğan bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri

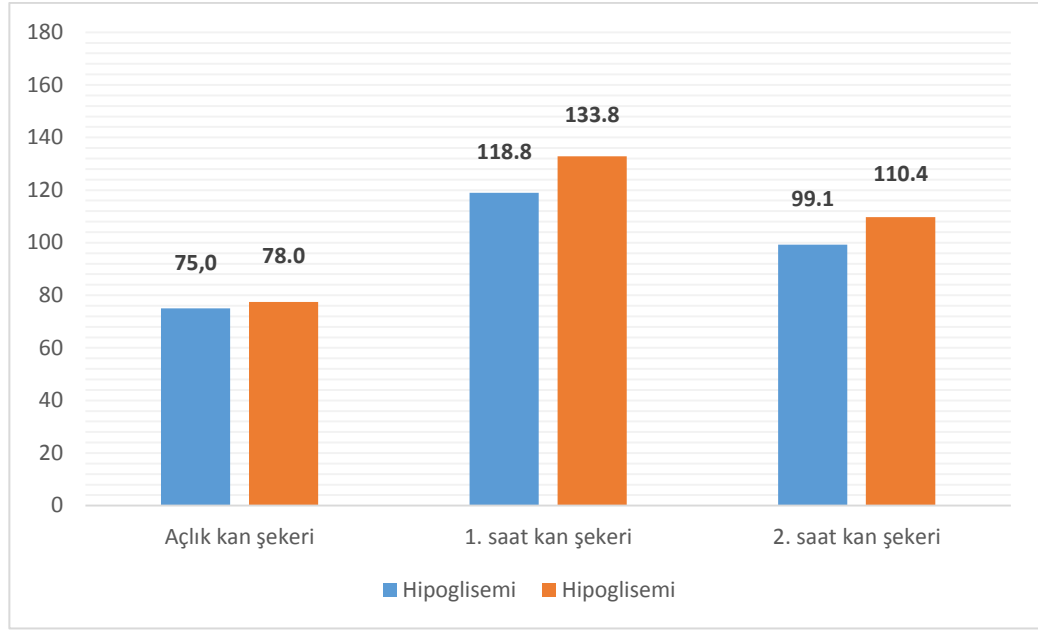


p=0,934

p=0,568

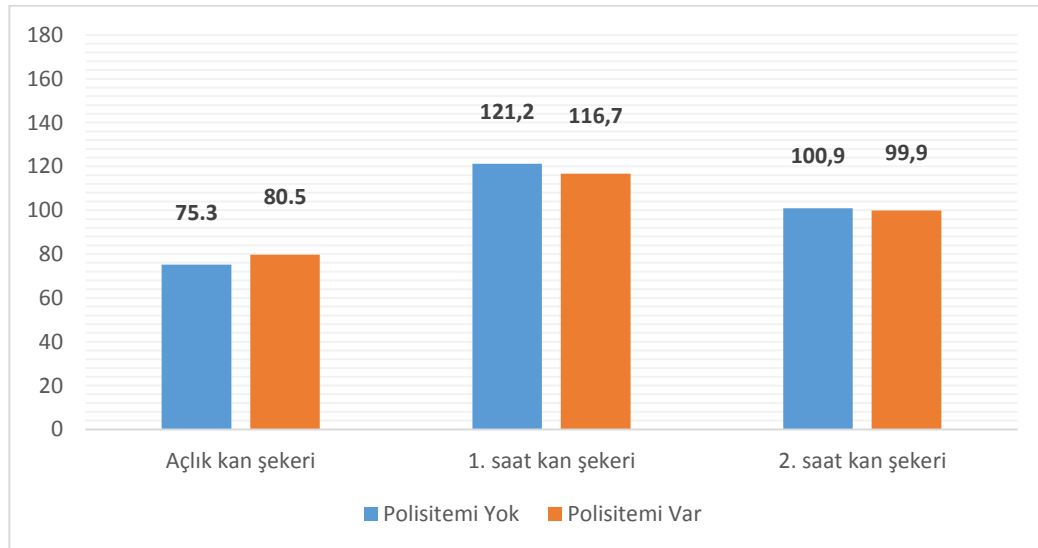
p=0,037

Şekil 5. Prematür doğan bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri



p=0,059	p=0,002	p=0,001
---------	---------	---------

Şekil 6. Hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri



p=0,046	p=0,389	p=0,931
---------	---------	---------

Şekil 7. Polisitemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama OGTT plazma glukoz değerleri

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde olan bebeklerin annelerinin yaş ve gebelik öncesi VKİ, LGA olmayan bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,034, p<0,001**).

Ek olarak LGA olan bebeklerde % 45,6 oranında hipoglisemi geliştiği saptandı.

Tablo 11. LGA olan ve olmayan bebeklerin annelerinin özellikleri

Maternal özellikler	LGA olmayan		LGA		P
	Ort. ± SS	Median	Ort. ± SS	Median	
Yaş	29,6 ± 5,2	29	31,1 ± 5,6	31,5	0,034
Gebelik öncesi VKİ	23,5 ± 4,1	23	26,6 ± 4,4	26	<0,001
Gebelikteki kilo alımı	14,1 ± 4,8	13	14,7 ± 4,6	15	0,151
Sigara kullanımı (adet/gün)	6,3 ± 5,5	4	4,4 ± 1,6	5	0,944
Gravida	1,92 ± 1,11	2	2,14 ± 1,24	2	0,119
Parite	1,60 ± 0,75	1	1,71 ± 0,85	1,5	0,358
Sigara kullanımı	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
	19	7,3	10	10,9	0,276

LGA doğum üzerine etkili olabilecek faktörler olan OGTT plazma glukoz değerleri, yaş, gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı, sigara kullanımı, gravida, parite, cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon ve preeklampsiyi içeren model oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Backward metodu kullanılarak yapılan analiz sonucunda gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı ve OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin LGA doğum üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. [**OR:1,16 (1,08-1,24); p<0,001, OR:1,08 (1,01-1,14); p=0,009, OR:1,03 (1,01-1,04); p<0,001**] (Tablo 12).

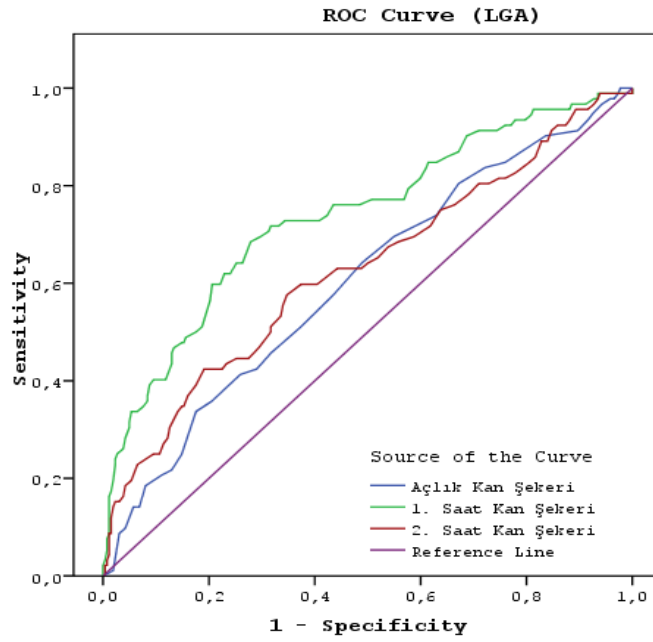
Tablo 12. LGA doğum için lojistik regresyon analizi

		p	OR	%95 CI	
Enter Metot	Yaş	0,988	1,000	0,938	1,067
	Gebelik öncesi VKİ	0,000	1,172	1,087	1,264
	Gebelikteki kilo alımı	0,013	1,078	1,016	1,144
	Sigara kullanımı	0,719	1,191	0,461	3,077
	Gravida	0,186	1,247	0,899	1,731
	Parite	0,182	0,684	0,392	1,195
	Maternal komorbid durum	0,581	0,844	0,462	1,542
	Bebeğin cinsiyeti (erkek)	0,015	2,043	1,147	3,639
	Hipertansiyon varlığı	0,889	0,923	0,298	2,859
	Preeklampsi varlığı	0,413	0,413	0,050	3,431
	Açlık kan şekeri	0,901	1,002	0,964	1,043
	1.saat kan şekeri	0,000	1,032	1,018	1,047
	2.saat kan şekeri	0,880	0,999	0,983	1,015
Backward Metot	Gebelik öncesi VKİ	<0,001	1,163	1,086	1,246
	Gebelikteki kilo alımı	0,009	1,081	1,019	1,145
	1.saat kan şekeri	<0,001	1,031	1,019	1,042

OGTT sonuçlarına göre LGA riskini öngörmeye tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre ROC analizinde OGTT’ de, LGA riskinin arttığı eşik plazma glukoz değerleri;

- Açlık plazma glukoz değeri için % 57 sensitivite, % 56 spesifite ile 75,5 mg/dl
- 1. saat plazma glukoz değeri için % 70 sensitivite, % 68 spesifite ile 126,5 mg/dl
- 2. saat plazma glukoz değeri için % 59 sensitivite, % 59 spesifite ile 100,5 mg/dl

olarak saptandı (Şekil 8).



Açlık kan şekeri: AUC:0,604 (%95 CI 0,536-0,672)

1.saat kan şekeri: AUC:0,737 (%95 CI 0,674-0,799)

2.saat kan şekeri: AUC:0,627 (%95 CI 0,557-0,697)

Şekil 8. Plazma glukoz değerlerinin LGA riski için çizildiği ROC eğrisi

Hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin gebelik öncesi VKİ, hipoglisemi gelişmeyen bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0,02**) (Tablo 13).

Tablo 13. Hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin annelerinin özellikleri

Maternal özellikler	Hipoglisemi gelişmeyen		Hipoglisemi gelişen		p
	Ort. ± SS	Median	Ort. ± SS	Median	
Yaş	29,9 ± 5,3	30	30,3 ± 5,7	30	0,863
Gebelik öncesi VKİ	24,1 ± 4,3	24	25,5 ± 4,4	25	0,020
Gebelikteki kilo alımı	14,2 ± 4,7	14	14,4 ± 4,9	14	0,753
Sigara kullanımı (adet/gün)	5,8 ± 5,0	4	5,0 ± 1,9	5	0,538
Gravida	1,92 ± 1,10	2	2,11 ± 1,42	2	0,714
Parite	1,63 ± 0,79	1	1,58 ± 0,69	1	0,851
Sigara kullanımı	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	0,276
	19	7,3	10	10,9	

Bebekte hipoglisemi gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörler olan OGTT plazma glukoz değerleri, yaş, gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı, sigara kullanımı, gravida, parite, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon ve preeklampsiyi içeren model oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Backward metodu kullanılarak yapılan analiz sonucunda OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin hipoglisemi gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. [OR:1,02 (1,00-1,03); p<0,001] (Tablo 14).

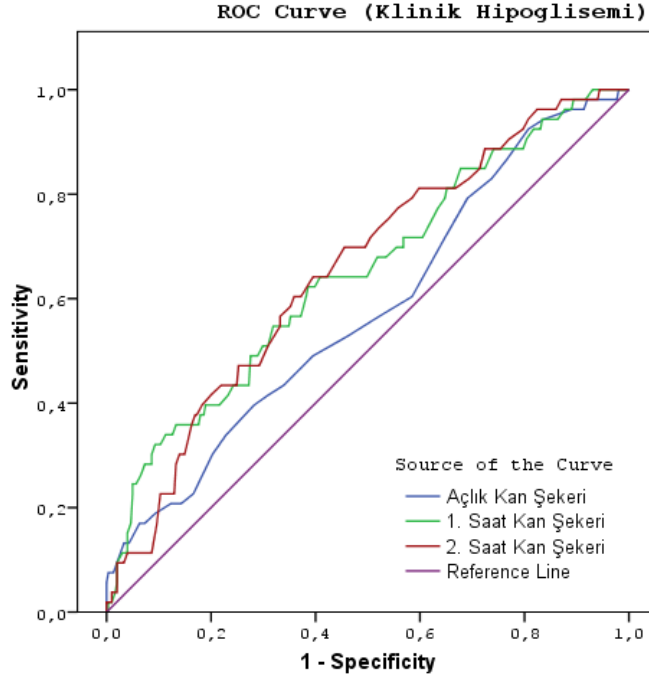
Tablo 14. Hipoglisemi gelişimi için lojistik regresyon analizi

		P	OR	%95 CI	
Enter Metot	Yaş	0,707	0,987	0,919	1,059
	Gebelik öncesi VKİ	0,219	1,052	0,970	1,140
	Gebelikteki kilo alımı	0,437	1,027	0,961	1,097
	Sigara kullanımı	0,856	1,104	0,377	3,231
	Gravida	0,053	1,400	0,996	1,969
	Parite	0,058	0,553	0,300	1,020
	Maternal komorbid durum	0,249	0,661	0,327	1,336
	Hipertansiyon varlığı	0,880	1,097	0,332	3,623
	Preeklampsi varlığı	0,491	0,424	0,037	4,859
	Açlık kan şekeri	0,360	1,020	0,977	1,065
	1. saat kan şekeri	0,080	1,014	0,998	1,029
	2. saat kan şekeri	0,212	1,012	0,993	1,030
Backward Metot	Gravida	0,079	1,323	0,968	1,808
	Parite	0,085	0,626	0,368	1,066
	1. saat kan şekeri	<0,001	1,021	1,009	1,033

OGTT sonuçlarına göre bebekte hipoglisemi gelişme riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre ROC analizinde OGTT’ de, bebekte hipoglisemi gelişme riskinin arttığı eşik plazma glukoz değerleri;

- Açlık plazma glukoz değeri için % 52 sensitivite, % 53 spesifite ile 75,5 mg/dl
- 1. saat plazma glukoz değeri için % 62 sensitivite, % 61 spesifite ile 125,5 mg/dl

- 2. saat plazma glukoz değeri için % 64 sensitivite, % 60 spesifite ile 102,5 mg/dl olarak saptandı (Şekil 9).



Açlık plazma glukozu: AUC:0,578 (%95 CI 0,494-0,662)

1. saat plazma glukozu: AUC:0,648 (%95 CI 0,565-0,731)

2. saat plazma glukozu: AUC:0,641 (%95 CI 0,577-0,732)

Şekil 9. Plazma glukoz değerlerinin hipoglisemi riski için çizildiği ROC eğrisi

Bebeğin prematür doğması üzerine etkili olabilecek faktörler olan OGTT plazma glukoz değerleri, yaş, gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı, sigara kullanımı, gravida, parite, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, preeklampsi ve prenatal üriner sistem enfeksiyonunu içeren model oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Backward metodu kullanılarak yapılan analiz sonucuna göre preeklampsi varlığı ve OGTT 2. saat plazma glukoz değerinin prematür doğum üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. **[OR:5,27 (1,06-26,1); p=0,042, OR:1,01 (1,00-1,03); p=0,027]** (Tablo 15).

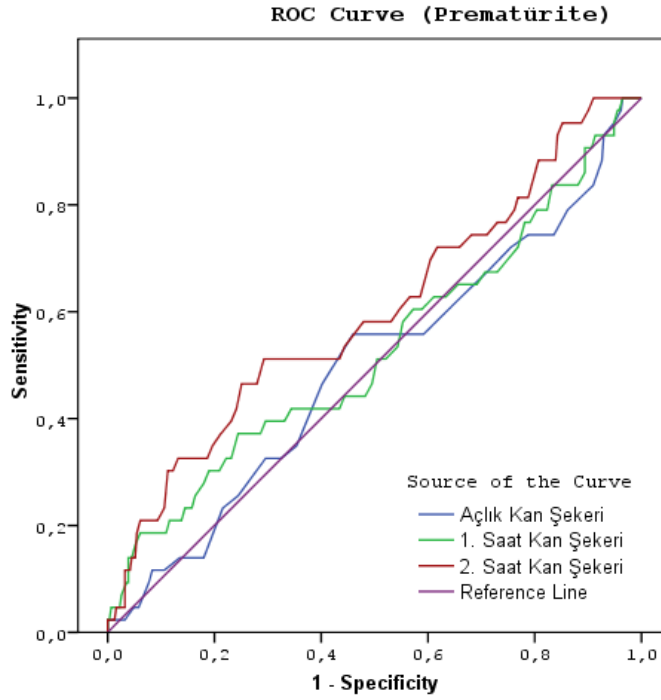
Tablo 15. Prematürite gelişimi için lojistik regresyon analizi

		p	OR	%95 CI	
Enter Metot	Yaş	0,921	1,004	0,931	1,082
	Gebelik öncesi VKİ	0,838	0,991	0,908	1,081
	Gebelikteki kilo alımı	0,893	0,995	0,922	1,073
	Sigara	0,944	1,048	0,288	3,810
	Gravida	0,869	1,034	0,699	1,529
	Parite	0,665	0,867	0,454	1,655
	Maternal komorbid hastalık	0,708	0,869	0,418	1,808
	Hipertansiyon	0,325	1,790	0,562	5,702
	Preeklampsi	0,227	3,306	0,475	22,992
	Prenatal üriner sistem enfeksiyonu	0,099	0,180	0,023	1,382
	Açlık kan şekeri	0,783	0,994	0,949	1,040
	1.saat kan şekeri	0,553	0,995	0,979	1,011
	2.saat kan şekeri	0,033	1,023	1,002	1,044
Backward Metot	Preeklampsi	0,042	5,275	1,065	26,128
	Prenatal üriner sistem enfeksiyonu	0,095	0,176	0,023	1,353
	2.saat kan şekeri	0,027	1,018	1,002	1,034

OGTT sonuçlarına göre bebeğin prematür doğma riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre ROC analizinde OGTT’ de, prematürite gelişme riskinin arttığı eşik plazma glukoz değerleri;

- Açlık plazma glukoz değeri için % 55 sensitivite, % 54 spesifite ile 75,5 mg/dl
- 1. saat plazma glukoz değeri için % 51 sensitivite, % 49 spesifite ile 118,5 mg/dl
- 2. saat plazma glukoz değeri için % 58 sensitivite, % 52 spesifite ile 99,5 mg/dl

olarak saptandı (Şekil 10).



Açlık plazma glukozu: AUC:0,496 (%95 CI 0,399-0,593)

1. saat plazma glukozu: AUC:0,527 (%95 CI 0,426-0,628)

2. saat plazma glukozu: AUC:0,598 (%95 CI 0,502-0,694)

Şekil 10. Plazma glukoz değerlerinin prematürite riski için çizildiği ROC eğrisi

Bebekte polisitemi gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörler olan OGTT plazma glukoz değerleri, yaş, gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı, sigara kullanımı, gravida, parite, komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon ve preeklampsiyi içeren model oluşturularak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Backward metodu kullanılarak yapılan analiz sonucunda açlık plazma glukoz değerinin polisitemi gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. **[OR: 1,08 (1,01-1,16); p=0,018]** (Tablo 16).

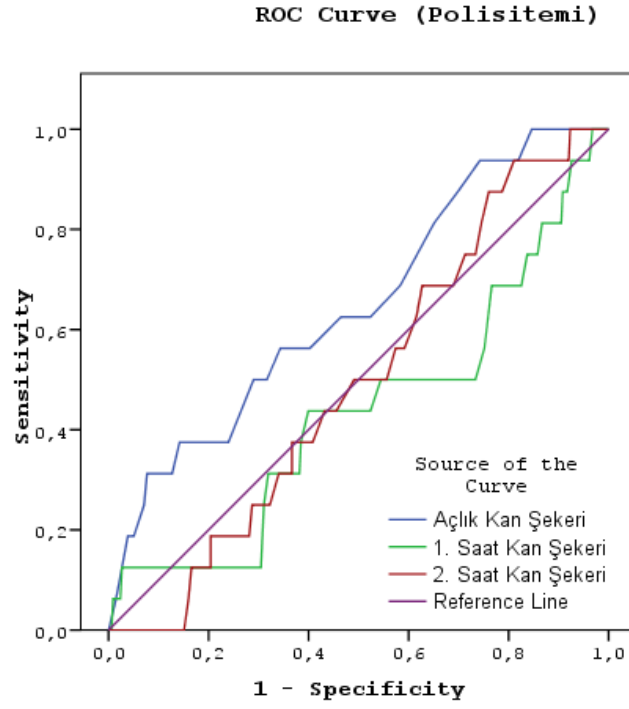
Tablo 16. Polisitemi gelişimi için lojistik regresyon analizi

		p	OR	%95 CI	
Enter Metot	Yaş	0,137	0,906	0,795	1,032
	Gebelik öncesi VKİ	0,057	0,864	0,743	1,005
	Gebelikteki kilo alımı	0,230	0,925	0,815	1,050
	Sigara	0,403	2,016	0,390	10,408
	Gravida	0,537	0,709	0,239	2,109
	Parite	0,518	1,590	0,390	6,474
	Maternal komorbid hastalık	0,312	0,497	0,128	1,927
	Hipertansiyon	0,548	1,959	0,219	17,559
	Preeklampsi	0,400	3,909	0,163	93,642
	Açlık kan şekeri	0,005	1,124	1,036	1,220
	1.saat kan şekeri	0,628	0,994	0,971	1,018
	2.saat kan şekeri	0,993	1,000	0,966	1,035
Backward Metot	Açlık kan şekeri	0,018	1,088	1,015	1,167

OGTT sonuçlarına göre bebekte polisitemi gelişme riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre ROC analizinde OGTT’ de, bebekte polisitemi gelişme riskinin artığı eşik plazma glukoz değerleri;

- Açlık plazma glukoz değeri için % 62 sensitivite, % 53 spesifite ile 75,5 mg/dl
- 1. saat plazma glukoz değeri için % 50 sensitivite, % 45 spesifite ile 116,5 mg/dl
- 2. saat plazma glukoz değeri için % 50 sensitivite, % 50 spesifite ile 99,5 mg/dl

olarak saptandı (Şekil 11).



Açlık plazma glukozu AUC:0,648 (%95 CI 0,509-0,786)

1. saat plazma glukozu AUC:0,436 (%95 CI 0,282-0,591)

2. saat plazma glukozu AUC:0,494 (%95 CI 0,373-0,614)

Şekil 11. Plazma glukoz değerlerinin polisitemi riski için çizildiği ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

İnsülin direncine ikincil oluşan maternal hipergliseminin fetal hiperglisemiye ve hiperinsülinemiye neden olduğu ilk olarak 1952 yılında Jorgen Pedersen tarafından öne sürülmüştür (103). Bu hipotez maternal hipergliseminin neden olduğu olumsuz sonuçların patofizyolojisini anlamak için temel oluşturmuştur. Zaman içerisinde birçok dernek ve organizasyon gebelerdeki hiperglisemiye tanımlamak ve olumsuz sonuçlarını azaltmaya yönelik farklı tarama yöntemleri ve eşik değerler önermiştir. Bu yöntem ve eşik değerler arasında bir standart bulunmamakta ve farklı ülkelerde farklı kriterler kullanılarak GDM tanısı konmaktadır (8). Son yıllarda yapılan çalışmalar GDM tanı kriterlerini karşılamayan hipergliseminin önemli oranda gebe grubunu etkilediğini ve GDM' ye benzer şekilde olumsuz yenidoğan sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (8).

Çalışmamızda IADPSG 2010 önerileri ile (71) GDM tanısı almayan gebelerin OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz seviyeleri ile yenidoğan komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Komplikasyonlardan primer olarak LGA doğum, bebekte hipoglisemi gelişimi ve makrozomiye bağlı sezaryen endikasyonuna bakılmıştır.

Çalışmamızda LGA olan bebeklerin annelerinin OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. LGA' ya neden olabilecek risk faktörleri ile oluşturulan modelin regresyon analizinde OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin LGA üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. HAPO çalışmasında yükselen glisemik kategoriler ile LGA sıklığındaki artış arasında sürekli ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmada OGTT plazma glukoz seviyelerinin sürekli değişken olarak analizinde yükselen açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerlerinin her biri LGA riskini artırırken, bu risk en fazla 1. saat plazma glukoz değeri için saptanmıştır. Ek olarak plazma glukoz seviyesindeki yükselmeye riski en fazla artan yenidoğan komplikasyonu LGA olarak tespit edilmiştir (1).

Prabhu ve ark. (104) 2017 yılında 75 gr OGTT ile GDM tanısı almayan gebelerde yaptığı çalışmada OGTT 2. saat plazma glukoz değeri 120-139 arasında

olan 142 gebeden oluşan vaka grubu ile 2. saat plazma glukoz değeri 120' nin altında olan 827 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Çalışmada GDM tanısı almamış hiperglisemik gebe grubunda LGA sayıları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. 2016 yılında yayınlanan 14 çalışmadan oluşan bir meta-analizde GDM tanısı almamış gebelerde bozulmuş glukoz toleransı LGA doğum için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (105).

Çalışmamızda LGA bebeklerin annelerinin karakteristik özellikleri incelendiğinde ortalama gebelik öncesi VKİ $26,6 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuş ve LGA olmayan bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. LGA' nın risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde gebelik öncesi VKİ' nin LGA doğum üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. GDM tanısı almayan gebelerde makrozominin risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada, yapılan regresyon analizinde LGA ile en güçlü ilişkide olan risk faktörleri gebelik öncesi VKİ ve gebelikteki kilo alımı olarak saptanmıştır. Ek olarak gebelik öncesi VKİ' nin 25 kg/m^2 'nin üzerine çıkmasıyla fetal makrozomi riskinin başladığı belirtilmiştir (106). Başka bir çalışma gebelik öncesinde yüksek kilolu ve obez olan gebelerin, normal VKİ ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$)' ye sahip olan gebelere göre 1,5–2,3 kat daha fazla fetal makrozomi riskine sahip olduğunu göstermiştir (107). Gebelik öncesi VKİ yüksek olan annelerin GDM tanısı almasa bile bebeklerinde makrozomi gelişme riski artmaktadır (108). Bunun nedeni artmış plasental perfüzyonla birlikte artan insülin direncine bağlı oluşan hiperglisemidir (109). Green ve ark.' nın (110) yaptığı çalışmada diyabet tanısı almayan gebelerde artan gebelik öncesi VKİ ile 50 gr tarama testinde plazma glukoz değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda LGA olan bebeklerin annelerinin gebelikteki ortalama kilo alımı ile LGA olmayan bebeklerin annelerinin ortalama kilo alımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat LGA' nın risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde gebelikteki kilo alımının LGA üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Han ve ark. (111) yaptığı çalışmada gebelikteki fazla kilo alımının ($=0,5 \text{ kg/hafta}$) makrozomi riskini artırdığını göstermiştir. Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) dünya sağlık örgütünün obezite sınıflamasını temel alarak farklı gebelik öncesi VKİ düzeylerine göre kilo

alımını düzenleyen bir öneri kılavuzu yayınlamıştır (112). Buna göre gebelikteki ideal kilo alımı, düşük kilolu olanlar için 12,7-18,1 kg, normal kilolu olanlar için 11,3-15,9 kg, fazla kilolu olanlar için 6,8-11,3 kg, obez olanlar için 5,0-9,1 kg olarak önerilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı almamış 45,245 gebenin incelendiği çalışmada IOM önerisinin üstünde kilo alımı olan gebelerde fetal makrozomi görülme riski, önerilere uygun şekilde kilo alımı olan gruba göre 3 kat yüksek saptanmıştır (113).

Çalışmamızda LGA bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 31,1 olarak bulunmuş ve LGA olmayan bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Usta ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada GDM tanısı almamış gebelerde 30 yaş üzerinde fetal makrozomi riskinin 30 yaş altına göre 1,5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada, maternal yaş ile yenidoğanın antropometrik ölçümleri arasında korelasyon olduğu ve 35 yaş üstü gebelerin bebeklerinde makrozomi riskinin 3 kat artmış olduğu gösterilmiştir (114).

Çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre bebeğin LGA olma riskini öngören eşik plazma glukoz değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde, en yüksek sensitivite ve spesifite OGTT 1. saat plazma glukoz değeri için saptanmıştır. Açlık ve 2. saat plazma glukozu için daha düşük sensitivite ve spesifitede değerler elde edilmiştir. Dodd ve ark. (9) yaptığı çalışmada 50 gr tarama 1. saat, 75 gr OGTT açlık ve 2. saat plazma glukoz değerlerinin komplikasyonları öngörmedeki tanısal önemini değerlendirmek için ROC analizi yapmıştır. Makrozomi riski için, GDM tanısında kullanılan eşik değerler dahil olmak üzere üç grupta da plazma glukoz değerlerinde düşük sensitivite elde edilmiştir.

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentil üzerinde olması kısa ve uzun dönemde istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Kısa dönemde LGA bebekler doğum travması ve perinatal asfiksi açısından artmış risk altındadır. Uzun dönemde LGA doğan bebeklerde metabolik sendrom gelişme riski artmıştır (5, 115). Metabolik sendrom gelişen çocuklarda da ortalama 25-30 yaş arasında tip 2 diyabet gelişmesi beklenmektedir (116). Bu problemler kuşaklar arası artarak devam etmekte (67) ve kısır döngü haline gelerek toplum sağlığı sorunu olarak

karşımıza çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada GDM tanısı almamış gebelerde plazma glukoz düzeyi kontrolünü sağlamaya yönelik yaklaşımlarla LGA doğum sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir (8, 89, 117).

Çalışmamızda hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin OGTT 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bebekte hipoglisemi gelişimine risk yaratacak faktörler ile oluşturulan modelin regresyon analizinde ise OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin hipoglisemi gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. HAPO çalışmasında klinik hipoglisemi gelişimi ile yükselen glisemik kategoriler arasında diğer primer sonuçlara oranla daha zayıf ilişki saptanmıştır. OGTT plazma glukoz değerlerinin sürekli değişken olarak analizinde yükselen 1. saat plazma glukoz değerleri anlamlı iken, açlık ve 2. saat plazma glukoz değerleri anlamlı bulunmamıştır (1). Dodd ve ark.'nın (9) tarama testi olarak iki basamaklı yaklaşımı temel alarak 16,975 gebenin maternal ve yenidoğan sonuçlarını inceledikleri çalışmada, gebeler 50 gr tarama testi takibinde 75 gr OGTT açlık ve 2. saat plazma glukoz değerlerine göre kategorize edilmiştir. Hipoglisemi gelişen bebek sayısı her üç grupta da yükselen plazma glukoz değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır.

Çalışmamızda hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin karakteristik özellikleri incelendiğinde, ortalama gebelik öncesi VKİ $25,5 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuş ve hipoglisemi gelişmeyen bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. GDM tanısı alan 2,092 gebe ile 2012 yılında yapılan bir çalışmada benzer şekilde hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin gebelik öncesi VKİ anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde gebelik öncesi VKİ'nin 25 kg/m^2 üzerinde olması neonatal hipoglisemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (118).

Çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre bebekte hipoglisemi gelişme riskini öngören eşik plazma glukoz değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde OGTT 1. ve 2. saat plazma glukoz değerinde, açlık plazma glukoz değerine göre daha yüksek sensitivite ve spesifite saptanmıştır. Dodd ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada bebekte hipoglisemi gelişme riskini öngörmek için yapılan ROC analizinde, bakılan plazma glukoz değerlerinde düşük sensitivite elde edilmiştir.

Çalışmamızda LGA bebeklerin % 45,6' sında hipoglisemi geliştiği görülmüştür. LGA bebekler doğumdan sonra devam eden fetal hiperinsülinemiye bağlı olarak hipoglisemi açısından artmış risk altındadır (119). Risk gruplarında hipoglisemi sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada doğum haftası 35 üzerinde olan 514 bebek değerlendirilmiştir. Çalışmada DAB olmayıp LGA olan bebeklerde hipoglisemi gelişme oranı % 42,6 olarak saptanmıştır (120).

Yenidoğan döneminde hipoglisemi sık görülen bir sorundur ve nörolojik etkilenmeye yol açabilmektedir (46). Nörolojik etkilenmeden sorumlu hipoglisemi sınırı nöronal alternatif enerji kaynaklarının varlığı bakımından belirsizdir (121). Bu yüzden hipogliseminin tanımı tartışmalı olsa da, kliniklerde genel olarak tedavi için 47 mg/dl eşik değeri kullanılmaktadır (122). Yenidoğan hipoglisemisinin sıklığı ileri anne yaşı, artan gebelik öncesi VKİ ve diyabet sıklığı nedeniyle giderek artmaktadır (120). Annede diyabet tanısı olmasa bile LGA bebekler fazla olan insülinin etkisinden dolayı hipoglisemi açısından artmış risk altındadır. Hiperinsülinemik hipogliseminin olumsuz nörolojik etkileri, keton ve laktat gibi alternatif enerji kaynaklarının yüksekliği ile birliktelik gösteren hipoglisemiden daha fazla olabilir (121). Bundan dolayı LGA doğan bebekler hipoglisemi yönünden mutlaka yakın takip altında olmalıdır. LGA bebekler için önerilen takip süresi plazma glukoz değeri 47 mg/dl' nin altına düşmez ise 12 saattir (123). Fakat bu süre merkezler ve klinisyenler arasında farklılık göstermektedir (122).

Çalışmamızda makrozomiye bağlı sezaryen ile doğum yapan annelerin OGTT açlık ve 1. saat plazma glukoz değerleri makrozomiye bağlı sezaryen ile doğum yapmayan anne grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. HAPO çalışmasında yükselen glisemik kategoriler ile primer sezaryen oranındaki artış arasında diğer primer sonuçlara benzer şekilde sürekli ve kademeli ilişki saptanmıştır. Çalışmada en düşük glisemik kategorideki annelerde primer sezaryen oranı % 13,3 iken, en yüksek kategorideki annelerde % 27,9 olarak saptanmıştır (1). Stamilio ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada iki basamaklı yaklaşımda 50 gr tarama testinde eşik değeri geçip OGTT' de GDM tanısı almamış gebelerin sezaryen oranı, 50 gr tarama testinde eşik değerin altında kalan gebelere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde olan bebekler vajinal yol ile doğumda artmış asfiksi ve doğum yaralanması riski altında oldukları için bu bebeklerde sezaryen doğum tercih edilmektedir. Sezaryen sıklığının artması solunum sorunları ve YDYBÜ yatış oranlarını artırmaktadır (124).

Çalışmamızda prematüre bebeklerin annelerinin 2. saat plazma glukoz değerleri prematüre olmayan bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Prematüritenin risk faktörleriyle olan çok değişkenli regresyon analizinde 2. saat plazma glukoz değerinin prematür doğum üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Jensen ve ark.'nın (125) GDM tanısı almamış 2,885 gebe ile yaptıkları çalışmada, spontan preterm doğum ile 75 gr OGTT 2. saat kan şekeri arasında anlamlı lineer ilişki saptanmıştır. HAPO çalışmasında 1. saat ve 2. saat plazma glukoz seviyelerindeki yükselme ile prematür doğum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (1). Prabhu ve ark.'nın (104) yaptığı çalışmada ise 75 gr OGTT 2. saat plazma glukoz değerine göre GDM tanısı almamış hiperglisemik anne bebekleri ile normoglisemik anne bebekleri arasında prematür doğum açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda prematürite riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek eşik değeri belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde OGTT plazma glukoz değerleri için düşük sensitivite ve spesifitede değerler elde edilmiştir.

Çalışmamızda polisitemi saptanan bebeklerin annelerinin açlık plazma glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Polisiteminin risk faktörleriyle yapılan çok değişkenli regresyon analizinde açlık plazma glukoz değerinin polisitemi üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. New York' ta 125 gebenin üç grupta [OGTT'si normal olan, tek anormal değerli OGTT ve GDM tanılı (NDDG kriterlerine göre)] yapılan karşılaştırmalı kontrol çalışmasında, polisitemiyi de içeren metabolik komplikasyon riski tek anormal değerli grupta diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (90). Polisitemik bebekler RDS, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve tromboz açısından artmış risk altındadır. Bundan dolayı polisitemi YDYBÜ' ye yatış endikasyonunun ve neonatal morbiditenin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada polisitemi YDYBÜ yatışlarında % 14,5

oranında tespit edilmiştir (126). Çalışmamızda 16 bebekte polisitemi saptanmış, 7 bebek parsiyel kan değişimi yapılmak üzere YDYBÜ' ye yatırılmıştır. Bu durum yatış endikasyonlarının % 9,8' ini oluşturmuştur. Polisitemi riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek eşik değeri belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde düşük sensitivite ve spesifitede değerler elde edilmiştir.

Çalışmamızda YDYBÜ' ye yatışı olan ve hiperbilirubinemi gelişen bebeklerin annelerinin ortalama plazma glukoz değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. HAPO çalışmasında her iki sonuç için de OGTT 1. ve 2. saat plazma glukoz değerlerinin yüksekliği arasında sürekli ilişki tespit edilmiştir (1). Prabhu ve ark.'nın (104) yaptığı çalışmada hiperglisemik anne bebeklerinde tedavi edilen hiperbilirubinemi sıklığı açısından anlamlı fark görülmemişken, Rey ve ark. (127) GDM tanısı almamış fakat 50 gr tarama testinde eşik değeri aşmış olan gebelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi sıklığının artmış olduğunu göstermiştir. Avustralya'da 1,736 gebe ile yapılan bir çalışmada sınırda hiperglisemisi olan gebelerin bebeklerinin kontrol grubuna göre 2 kattan daha fazla YDYBÜ yatış riskine sahip olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak sınırda hiperglisemik gruptaki gebelerin bebeklerinde artmış oranda asfiksi ve preterm doğum olması gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda SGA doğan ve doğmayan bebeklerin annelerinin OGTT plazma glukoz değerlerine bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde SGA ile GDM tanı kriterlerini karşılamayan maternal hiperglisemiye değerlendiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (128) anlamlı fark saptanan çalışma bulunamamıştır.

Sonuç olarak; mevcut tanı kriterleri ile GDM tanısı almayan gebelerde yüksek plazma glukoz düzeylerinin yenidoğan komplikasyonlarını önemli oranda artırdığı, birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda IADPSG kriterleri ile GDM tanısı almayan gebelerin hiperglisemi ilişkili yenidoğan komplikasyonları incelendiğinde; LGA olan, hipoglisemi, polisitemi gelişen ve prematür doğan bebeklerin annelerinin OGTT plazma glukoz değerleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde plazma glukoz değerlerinin komplikasyonlar üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Ek olarak artmış gebelik öncesi VKİ ve gebelikteki kilo alımı ile LGA sıklığı

arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Farklı tarama şekli ve kriterler ile eşik değeri aşarak GDM tanısı alan gebelerin uygun yaşam önerileri, diyet ve gerekirse ilaç tedavisi ile maternal ve yenidoğan komplikasyon riski azaltılabilirken, eşik değeri aşmadığı için tanı konamayan hiperglisemik gebeler artmış gebelik ve yenidoğan komplikasyon riski altında kalmaktadır. GDM tanısı almayan gebelerde tedaviyle komplikasyon sıklığının değerlendirildiği az sayıda çalışmada sadece diyet önerisi ile LGA sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir (8, 128). Gebelik öncesi normal kiloda olmak, gebelik süresince uygun kilo alımı ve kan şekerini düşürmeye yönelik önlemlerle GDM tanısı almayan hiperglisemik gebelerin ve bebeklerinin komplikasyon riski azaltılabilir. Bunun için komplikasyonların riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerini belirlemek önemli bir nokta olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda bununla ilgili literatüre paralel olarak yüksek sensitivite ve spesifitede değerler elde edilememiştir. Buna rağmen yapılan az sayıdaki çalışma ümit vadetmiş ve bu konuda yol gösterici olmuştur. Daha kesin sonuçlar için komplikasyonların risk faktörlerinin de birlikte değerlendirildiği analizler ve geniş çapta çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 354 gebe ve bebekleri dahil edilmiştir.
2. Çalışmadaki gebelerin 28' inde gestasyonel hipertansiyon, 7' sinde preeklampsi saptanmıştır. 193 gebe sezaryen ile doğum yaparken, sezaryen doğumların 86' sı primer sezaryen olarak, 24' ü makrozomiye bağlı olarak gerçekleşmiştir (Tablo 6).
3. Makrozomiye bağlı sezaryen doğum yapan annelerin OGTT **açlık ve 1. saat plazma glukoz değerleri** istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 7).
4. Yenidoğanların 92' si LGA, 43' ü prematüre, 27' si SGA olarak doğmuştur. 53 bebekte hipoglisemi, 71 bebekte YDYBÜ ihtiyacı, 16 bebekte polisitemi saptanmıştır. 33 bebekte indirekt hiperbilirubinemiye bağlı fototerapi ihtiyacı oluşmuştur (Şekil 3).
5. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde olan bebeklerin annelerinin **OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri** istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 10).
6. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 90. persentil üzerinde olan bebeklerin annelerinin **yaş ve gebelik öncesi VKİ**, LGA olmayan bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 11).
7. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentil üzerinde olmasına etki edebilecek faktörlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde **gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı ve OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin** LGA üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 12).
8. LGA riskini öngörmeye yönelik tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde **OGTT 1. saat plazma glukoz değeri**, açlık ve 2. saate göre daha yüksek sensitivite ve spesifitede saptanmıştır (Şekil 8).
9. Hipoglisemi saptanan bebeklerin annelerinin **OGTT 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri** istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 10).

10. Hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin **gebelik öncesi VKİ**, hipoglisemi gelişmeyen bebeklerin annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 13).
11. Bebekte hipoglisemi gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde **OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin** hipoglisemi gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 14).
12. Bebekte hipoglisemi gelişme riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerini belirleyeme yönelik yapılan ROC analizinde **OGTT 1. saat ve 2. saat plazma glukoz değerleri**, açlı göre daha yüksek sensitivite ve spesifitede saptanmıştır (Şekil 9).
13. Prematür doğan bebeklerin annelerinin **OGTT 2. saat plazma glukoz değerleri** istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 10).
14. Bebeğin prematür doğması üzerine etkili olabilecek faktörlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde **OGTT 2. saat plazma glukoz değerinin** prematür doğum üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 15).
15. Bebeğin prematür doğma riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerini belirleyeme yönelik yapılan ROC analizinde elde edilen değerler düşük sensitivite ve spesifitede saptanmıştır (Şekil 10).
16. Polisitemi saptanan bebeklerin annelerinin **açlık plazma glukoz değerleri** istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (Tablo 10).
17. Bebekte polisitemi gelişimi üzerine etkili olabilecek faktörlerle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde **açlık plazma glukoz değerinin** polisitemi gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 16).
18. Bebekte polisitemi gelişme riskini öngörmede tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerini belirleyeme yönelik yapılan ROC analizinde elde edilen değerler düşük sensitivite ve spesifitede saptanmıştır (Şekil 11).
19. Çalışmamızda SGA doğan ve doğmayan bebeklerin annelerinin OGTT plazma glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).
20. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan bebeklerin annelerinin OGTT plazma glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

7. KAYNAKLAR

1. Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *The Lancet*. 2009;373(9677):1789-97.
3. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(4):989-97.
4. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes*. 1985;34(Supplement 2):119-22.
5. Harder T, Roepke K, Diller N, Stechling Y, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2009;169(12):1428-36.
6. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes care*. 2007;30(9):2287-92.
7. Metzger BE, Coustan DR, Committee O. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1998;21:B161.
8. Han S, Crowther CA, Middleton P. Interventions for pregnant women with hyperglycaemia not meeting gestational diabetes and type 2 diabetes diagnostic criteria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1.
9. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;47(4):307-12.
10. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008;8(1):31.
11. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(1):148-56.

12. Seshadri R. American diabetes association gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:S94-S6.
13. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational diabetes mellitus. *Clinical diabetes*. 2005;23(1):17-24.
14. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. Hanley and Belfus Medical Publishers; 2004.
15. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1991;165(6):1667-72.
16. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007;50(4):938-48.
17. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Books. McGraw Hill Companies; 2003.
18. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1470-5.
19. Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: In Creasy RK RR, editor. *MaternalFetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company2004. p. 1023-61.
20. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
21. Anderberg E, Källén K, Berntorp K. The impact of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome comparing different cut-off criteria for abnormal glucose tolerance. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(12):1532-7.
22. Jastrow N, Roberge S, Gauthier RJ, Laroche L, Duperron L, Brassard N, et al. Effect of birth weight on adverse obstetric outcomes in vaginal birth after cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(2):338-43.
23. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1339-48.
24. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2002;25(10):1862-8.

25. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *American journal of epidemiology*. 1998;147(11):1062-70.
26. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1993;72(4):269-72.
27. Cunningham FG GN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetric* 2014.
28. Beyerlein A, von Kries R, Hummel M, Lack N, Schiessl B, Giani G, et al. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987-2007. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(12):1379-84.
29. Isaac Blickstein SP, Yenon Hazan,, Chani Topf-Olivestone ESS. Diabetes Mellitus During Pregnancy. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 1. 10 ed 2015. p. 265-70.
30. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1998;152(3):249-54.
31. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World journal of diabetes*. 2015;6(5):734.
32. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*. 2011;2(11):196-203.
33. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(1):115-9.
34. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 1998;7(6):292-5.
35. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3543-8.
36. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(6):672. e1-. e4.

37. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2005;3(2):104-13.
38. Weindling AM, editor *Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2009: Elsevier.
39. Bromiker R, Rachamim A, Hammerman C, Schimmel M, Kaplan M, Medoff-Cooper B. Immature sucking patterns in infants of mothers with diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(5):640-3.
40. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(2):476-80.
41. Gewolb IH, O'brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Experimental lung research*. 1997;23(3):245-55.
42. Rayani HH. Glucose decreases steady state mRNA content of hydrophobic surfactant proteins B and C in fetal rat lung explants. *Experimental lung research*. 1999;25(1):69-79.
43. Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, et al. Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Molecular and cellular biology*. 2011;31(5):1054-65.
44. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(4):850-6.
45. Yogev Y, Langer O. Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;276(4):361-5.
46. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5.
47. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ (Clinical research ed)*. 1988;297(6659):1304-8.
48. Lepercq J. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group, CA Crowther, JE Hiller, JR Moss, AJ McPhee, WS

Jeffries, JS Robinson, in: N Engl J Med, 352.(2005), 2477. Elsevier Masson; 2006.

49. Steven A Abrams M. Neonatal hypocalcemia 2018 [updated April, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia>.
50. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatric annals*. 1996;25(4):215-22.
51. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1996;23(1):221-41.
52. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Studies in isolated perfused bone. The Journal of clinical investigation*. 1979;64(5):1238-44.
53. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, et al. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnesium research*. 2003;16(2):127-30.
54. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003;29(5):515-27.
55. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics*. 2004;51(3):619-37.
56. Cowett RM. Neonatal care of the infant of the diabetic mother. *NeoReviews*. 2002;3(9):e190-e6.
57. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1-9.
58. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015;105(1):53-72.
59. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89(10):1217-20.
60. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(6 Pt 2):617-27.

61. Hay WW. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *The Journal of physiology*. 2006;572(1):17-24.
62. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports*. 2012;12(1):4-15.
63. Veille J-c, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(1):51-4.
64. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *European journal of pediatrics*. 1997;156(4):262-5.
65. Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;154(1):24-6.
66. Chen C, GUI YH, REN YY, SHI LY. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2012;25(1):15-22.
67. Mulla WR, Henry TQ, Homko CJ. Gestational diabetes screening after HAPO: has anything changed? *Current diabetes reports*. 2010;10(3):224-8.
68. Vohr BR, McGarvey ST. Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1066-72.
69. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes care*. 1999;22(8):1284-91.
70. Oats JJ. Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session. *Diabetes care*. 1998;21:B58.
71. Diabetes IAO, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
72. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
73. Organization WH. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013.

74. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1957;9(6):664-9.
75. O'SULLIVAN JB. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
76. Obstetricians ACo, Gynecologists. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):751-3.
77. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*. 2013;36(Suppl 1):S11.
78. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu [Internet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018. Available from: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180814161019-2018tbl_kilavuz6c373c6010.pdf.
79. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2015;49(1):1.
80. MA O. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Apelin, Fetuin-A ve D Vitamininin İnsülin Direnci İle İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. Ulusal Tez Merkezi: Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir; 2013.
81. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(Supplement 2):S112-S9.
82. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
83. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4227-49.
84. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015;131:S173-S211.
85. Keely E, Berger H, Feig DS. New Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines for Diabetes and Pregnancy - What's Changed? *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2018;40(11):1484-9.

86. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-s24.
87. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(2):413-9.
88. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes care*. 2002;25(9):1619-24.
89. Vambergue A, Nuttens M, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen J, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabetic Medicine*. 2000;17(3):203-8.
90. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1987;157(3):758-63.
91. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1995;172(2):607-14.
92. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie J, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):146-56.
93. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes care*. 2005;28(3):579-84.
94. Obstetricians ACo, Gynecologists. Gestational diabetes mellitus (Practice Bulletin No. 137). *Obstet Gynecol*. 2013;122:406-16.
95. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):358-69.
96. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(6):600-10.

97. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes mellitus ve gebelik. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. 2006;1:435-50.
98. Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. International journal of women's health. 2016;8:519-27.
99. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Assche AV, Moutquin J-M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Taylor & Francis; 2001.
100. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC pediatrics. 2013;13:59.
101. Hyperbilirubinemia AAoPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114(1):297.
102. Prof. Dr. Asuman COBAN PDMT, Doc. Dr. Tugba GURSOY. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2014 [Available from: <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/sarilik.pdf>].
103. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. Nordisk medicin. 1952;47(30):1049.
104. Muthulakshmi M. Does mild hyperglycemia in 75gm Glucose Tolerance Test (GTT) affect outcome in pregnant women? International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2017;6(11):4866-8.
105. Wang H-Q, Lai H-L, Li Y, Liu Q-F, Hu S, Li L. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2016;8(3):264.
106. Usta A, Usta CS, Yildiz A, Ozcaglayan R, Dalkiran ES, Savkli A, et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. The Pan African Medical Journal. 2017;26.
107. Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017;30(1):109-16.
108. Morin KH. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. 1998;27(4):431-40.
109. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. Jama. 1996;275(14):1127-8.

- 110.Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1990;163(1):86-92.
- 111.Han Z, Lutsiv O, Mulla S, Rosen A, Beyene J, McDonald SD. Low gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birthweight: a systematic review and meta-analyses. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(9):935-54.
- 112.Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(1):210.
- 113.Hedderson MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby JV, Quesenberry CP, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(5):1153-61.
- 114.Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydinli K, Öçer F. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;99(2):167-71.
- 115.Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, Monreal-Escalante E, de la Cruz Mendoza E, Rodríguez-Moran M. Birth weight, family history of diabetes, and metabolic syndrome in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(5):719-23. e1.
- 116.Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(2):201-6.
- 117.Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(3):344-8.
- 118.García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, et al. Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2012;97(5):1623-8.
- 119.Akinbi HT, Gerdes JS. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(3):481-4.
- 120.Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(5):787-91.
- 121.Straussman S, Levitsky LL. Neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(1):20-4.

- 122.Harris DL, Weston PJ, Battin MR, Harding JE. A survey of the management of neonatal hypoglycaemia within the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(10):E55-E62.
- 123.Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatrics & child health*. 2004;9(10):723-9.
- 124.Zanardo V, Simbi A, Franzoi M, Solda G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta pædiatrica*. 2004;93(5):643-7.
- 125.Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(1):59-62.
- 126.Alsafadi TRM, Hashmi SM, Youssef HA, Suliman AK, Abbas HAM, Albaloushi MH. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy. *Journal of clinical neonatology*. 2014;3(2):93.
- 127.Rey E, Monier D, Lemonnier M-C. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcomes. *Clinical and investigative medicine*. 1996;19(6):406-15.
- 128.Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabetic medicine*. 2005;22(11):1536-41.

8. ÖZET

Diyabetik Sınırlarda Olmayan Hipergliseminin Yenidoğana Etkileri

Gestasyonel diyabet tanı kriterlerini karşılamayan hiperglisemi önemli oranda anne grubunu etkilemekte ve yenidoğan komplikasyonlarına yol açmaktadır.

Çalışmamızda GDM tanısı almayan gebelerde OGTT plazma glukoz değerleri ile yenidoğan komplikasyonlarını karşılaştırmak ve komplikasyon riskini öngörmeye tanısal değeri olabilecek plazma glukoz değerlerini gösterebilmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya GÜTFH' de takip edilen ve IADPSG 2010 önerileri ile GDM tanısı almayan gebeler dahil edilmiştir. Komplikasyonlardan primer olarak LGA doğum, bebekte hipoglisemi gelişimi, makrozomiye bağlı sezaryen endikasyonuna bakılırken sekonder olarak SGA doğum, prematürite, YDYBÜ (polisitemi, hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı, konjenital malformasyon, asfiksi) yatışı değerlendirilmiştir.

Toplamda 354 gebe ve yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. Komplikasyonlar karşılaştırmalı analizlerde incelendiğinde; LGA, hipoglisemi, makrozomiye bağlı sezaryen, prematürite ve polisiteminin yüksek plazma glukoz seviyeleri ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Fakat hiperbilirubinemi, YDYBÜ yatışı ve SGA doğum ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çok değişkenli regresyon analizlerinde açlık plazma glukoz değerinin polisitemi üzerine, OGTT 1. saat plazma glukoz değerinin LGA ve hipoglisemi üzerine, OGTT 2. saat plazma glukoz değerinin ise prematürite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. LGA doğan ve hipoglisemi gelişen bebeklerin annelerinin gebelik öncesi VKİ anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde gebelik öncesi VKİ ve gebelikteki kilo alımının LGA üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. OGTT' de komplikasyon riskini öngörmek için yapılan ROC analizlerinde tanısal anlam taşıyacak sensitivite ve spesifitede plazma glukoz değeri saptanmamıştır.

Hiperglisemik anne bebekleri, anne GDM tanısı almasa bile yenidoğan komplikasyonları açısından artmış risk altındadır. GDM tanısı almayan

hiperglisemik annelerin gebelik öncesi VKİ ile gebelikteki kilo alımı kontrol altında tutularak ve gebelik süresince kan şekerini düşürmeye yönelik önlemler alınarak komplikasyon riski azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Maternal hiperglisemi, yenidoğan komplikasyonları, glukoz tolerans testi

9. SUMMARY

Neonatal consequences of non-diabetic hyperglycemia

Hyperglycemia that does not meet the diagnostic criteria of gestational diabetes affects a significant group of pregnant women and leads to many neonatal complications.

Our aim in this study is to see if there is a statistically significant difference between the OGTT glucose level of pregnant women who do not meet the diagnostic criteria of GDM and their babies' neonatal complications and to see if the plasma glucose levels can be used to predict the complication risk.

A group of pregnant women who were not diagnosed with GDM based on the recommendations by IADPSG 2010 were followed at Gazi University Hospital. Primary complications were birth weight above the 90th percentile for gestational age (LGA), neonatal hypoglycemia and cesarean section due to macrosomia. Secondary complications were below the 10th percentile for gestational age (SGA), premature delivery (before 37 weeks of gestation), need for intensive neonatal care (polycythemia, hyperbilirubinemia, respiratory problems, congenital malformations, neonatal asphyxia).

A total of 354 pregnant women and their babies were included in the study. In comparative analysis the following complications were analyzed; LGA, hypoglycemia, cesarean section due to macrosomia, premature delivery and polycythemia were found to have a significant association with high plasma glucose levels. However, there was no significant association between hyperbilirubinemia, need for intensive neonatal care and SGA. In multivariate regression analysis, fasting plasma glucose level was found to have a significant effect on polycythemia of OGTT, 1 st hour plasma glucose level on LGA and hypoglycemia, 2 nd hours plasma glucose level on prematurity. The pregravid body mass index (BMI) of the mothers of the babies with LGA and hypoglycemia were found to be significantly higher. No significant specificity and sensitivity levels were found to predict the association between the risk of complications and the OGTT plasma glucose levels after ROC analysis.

Infants with hyperglycemic mothers are at increased risk of neonatal complications, even if their mothers are not diagnosed with GDM. The risk of complications can be reduced by an appropriate BMI before pregnancy and weight gain in pregnancy and by reducing the plasma glucose level during pregnancy of hyperglycemic mothers.

Keywords: Maternal hyperglycemia, neonatal complications, glucose tolerance test