T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 2010 İLE 2015 YILLARI ARASINDA DOĞUM YAPAN DİABETES MELLİTUS VE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANILI GEBELİK OLGULARINDA MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLAR

Dr. Eda BİNGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Metin İNGEÇ

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 17.04.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900122948 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Eda BİNGÜL'ün "Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2010 ile 2015 Yılları Arasında Doğum Yapan Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Gebelik Olgularında Maternal ve Perinatal Sonuçlar" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 24.04.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.Yakup KUMTEPE
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Metin İNGEÇ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Üyesi

Doç.Dr.Paşa ULUĞ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Jüri Üyesi

ONAY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 12.01.2018 tarih ve 1800015836 sayılı "Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010 ile 2015 Yılları Arasında Doğum Yapan Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Gebelik Olgularında Maternal ve Perinatal Sonuçlar" konulu tezimizle ilgili Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığınca düzenlenen oturumda tez ile ilgili yazımız görüşülmüş olup; 17.01.2018 tarih ve 02 oturum kararı ile tezimiz kabul edilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 29.03.2018 tarih B.30.2ATA.0.01.00/ 168 sayılı yazısıyla tarafımıza bildirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Diabetes Mellitus 4
2.1.1. Tarihçesi 4
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidansı 4
2.1.3. Tanım ve Sınıflandırma 5
2.1.3.1. Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) 7
2.1.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (Genellikle Mutlak İnsülin Eksikliğine Yol Açan Hücre Yıkımı) 8
2.1.3.1.2. Tip 2 Diabet (Kısmen İnsülin Direnciyle -İnsülin Direnci ile İnsülin Salgı Defektine Kadar Değişkenlik gösteren- seyreden) 9
2.1.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) 10
2.1.4. GDM Tarama ve Tanı 12
2.1.4.1. Tarama 12
2.1.4.2. Tanı 13
2.1.5. Diabetli Gebede Maternal ve Fetal KompliKasyonlar 14
2.1.5.1. Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar 15
2.1.5.1.1. Erken Spontan Gebelik Kaybı 15
2.1.5.1.2. Preterm Doğum 15
2.1.5.1.3. Malformasyonlar 16
2.1.5.1.4. Fetal Büyüme Kısıtlaması (IUGR) 17
2.1.5.1.5. Makrozomi ve Gebelik Yaşı İçin Büyük Fetüs (LGA) 17
2.1.5.1.6. Açıklanamayan Fetal Ölüm 18
2.1.5.1.7. Polihidroamnios 19

2.1.5.2. Neonatal Etkiler 19
2.1.5.2.1. Respiratuar Distress Sendromu (RDS) 20
2.1.5.2.2. Hipoglisemi 20
2.1.5.2.3. Hipokalsemi 21
2.1.5.2.4. Polistemi 21
2.1.5.2.5. Hiperbilirubinemi 21
2.1.5.2.6. Kardiyomiyopati 21
2.1.5.2.7. Doğum Tavmaları 22
2.1.5.3. Maternal Komplikasyonlar 22
2.1.5.3.1. Diabetik Ketoasidoz 22
2.1.5.3.2. Retinopati 23
2.1.5.3.3. Nefropati 24
2.1.5.3.4. Nöropati 24
2.1.5.3.5. Preeklampsi 25
2.1.5.3.6. Enfeksiyonlar 26
2.1.6. Tedavi 26
2.1.6.1. Diyet 26
2.1.6.2. Egzersiz 27
2.1.6.3. İnsülin 27
2.1.7. GDM-PGDM Antenatal İzlem 27
2.1.8. Doğum Zamanlaması ve Yönetimi 29
2.1.9. Postpartum Dönem Prognoz 29
2.1.10. Uzun Dönem Prognoz 30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKLAR 55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACOG'a Göre Gebelikte Diabet Sınıflaması 6
Tablo 2. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Risk Taraması 13
Tablo 3. Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı: Oral Glukoz Tolerans Testine Göre Gestasyonel Diabet Tanısı 14
Tablo 4. Diabete Eşlik Eden Konjenital Malformasyonlar 16
Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri ve Doğum Şekilleri..... 34
Tablo 6. Sezaryen Endikasyonları..... 35
Tablo 7. Bebeklerin Doğum Ağırlıkları 36
Tablo 8. Doğum Hafta Dağılımları 37
Tablo 9. Hastalarda Gelişen Gestasyonel Komplikasyonlar 37
Tablo 10. EMR ve Amnion Mayii Durumları..... 39
Tablo 11. Doğum öncesi, Doğum Sonrası Hemoglobin Değerleri ve Kan Kaybı Miktarları..... 39
Tablo 12. HbA1c-Tokluk Kan Şekeri Ortalamaları ile HbA1c Sınıflandırması..... 40
Tablo 13. Diabetik Gebelerin Tedavi Alma Durumları..... 41
Tablo 14. 1.Dakika Apgar Skorları ve Umblikal Arter Kan Gazı pH Değerleri..... 42
Tablo 15. YDYB Yatış Sayıları ve YDYB Yatış Sebepleri..... 43
Tablo 16. HbA1c değerlerine göre YDYB Yatış Yüzdeleri..... 43

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG : American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ADA : Amerikan Diabet Cemiyeti
AKŞ : Açlık Kan Şekeri
DM : Diabetes Mellitus
EMR : Erken Membran Rüptürü
GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus
IADPSG : Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
IUGR : Fetal büyüme kısıtlaması
LGA : Large for geststional age
NDDG : Ulusal Diyabet Veri Grubu
NEC : Nekrotizan Enterokolit
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PGDM : Pregestasyonel Diabetes Mellitus
RDS : Respiraatuar Distres Sendromu
SAT : Son Adet Tarihi
SGA : Small for gestational age
WHO : World Health Organization
YDYB : Yenidoğan Yoğun Bakımı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında büyük emek veren, bu süreçte gelişmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim boyunca yolumu aydınlatan, kişiliği, akademik kimliği ve prensipli duruşuna sonsuz saygı duyduğum ve her daim örnek aldığım ve alacağım tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Metin İNGEÇ'e;

Hayatımın en önemli basamaklarından biri olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren, büyük bir sabır ve özveri ile tüm cerrahi ve bilimsel deneyimlerini paylaşan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; en başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yakup KUMTEPE olmak üzere, Prof. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ, Prof. Dr. Ragıp Atakan AL, Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA'ya

Kliniğimize geldikleri günden itibaren eğitimime verdikleri destek yanında bir abla samimiyeti ve sıcaklığıyla yaklaşan Dr. Öğr. Üyesi Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gamze Nur CİMİLLİ ŞENOCAK'a;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Aslı SİS ÇELİK'e

İçerisinde bulunmaktan bir an olsun pişman olmadığım, beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde bulunan tüm asistan arkadaşlarıma;

Çalışma arkadaşı olmaktan her zaman daha fazlası olan varlıklarıyla kendimi hep güçlü hissettiğim Dr. Berna AŞIR ve Dr. Elif HİZAL'a;

Zaman ve mekân tanımaksızın bilgi ve birikimleriyle desteğini benden bir an olsun esirgemeyip bilimsel bir düşünce tarzı kazanmam konusunda emek veren dostluğuyla zenginleştiğim Uzm. Dr. Gülşah AYNAOĞLU YILDIZ'a;

En zor zamanlarımda yanımda duran Dr. Mustafa Raşit ÖZLER'e;

Kliniği aile ortamına çeviren, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım Gülnihal ÖZGEN, Kezban ÖNDER başta olmak üzere tüm hemşire, ebe ve sağlık personeline;

Çalışma fırsatı bulduğum için kendimi hep şanslı hissettiğim, anne şefkatiyle beni sarıp sarmalayan tatlı sert hallerini her daim özleyeceğim Esin GÖKÇEN'e;

Ameliyathanenin yükünü göğüsleyen başta Kadir KAYA olmak üzere tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma;

Vicdanın akıldan daha kıymetli bir erdem olduğunu hiç unutmamam gerektiğini beynime kazıyan, varlıklarıyla var olduğum canım babam ve anneme;

Sevgisiyle tamamlandığım, varlığına her daim şükrettiğim hayat arkadaşım Sertaç BİNGÜL'e;

Dünya'ya faydalı ve vatanını seven bir birey olması için elimden gelen herşeyi yapacağım, hayata tutunma sebebim, mutluluk kaynağım canım kızım Gülce'ye;

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM

Dr. Eda BİNGÜL

ÖZET

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010 İle 2015 Yılları Arasında Doğum Yapan Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Gebelik Olgularında Maternal ve Perinatal Sonuçlar

Amaç: Kliniğimizde doğum yapan pregestasyonel ve gestasyonel diabetik gebelerin maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2010 ile 2015 yılları arasında doğum yapan pregestasyonel diabetes mellituslu, gestasyonel diabetes mellituslu ve diabetik olmayan gebelerin gebelik ve doğum kayıtları, yenidoğanların doğum bilgileri retrospektif olarak incelendi. Gruplar demografik özellikleri, obsterik sonuçları, obsterik komplikasyonlar, yenidoğan sonuçları, diabetik gebelerin tedavi durumları HbA1c ve tokluk kan şekerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: PGDM'li 55, GDM'li 160 ve kontrol grubunda 208 gebe mevcuttur. Ölü doğum ortalaması PGDM'lilerde en yüksektir ($p<0,001$). En düşük gebelik haftası PGDM'lilerde izlendi ($p>0,05$). En yüksek sezaryen oranı PGDM'lilerde gözlenmiş olup sonuçlar benzerdir ($p>0,05$). Gruplarda doğum kilosu ortalamaları, çok düşük, düşük ve normal doğum ağırlıklı bebek oranları benzerdi ($p>0.05$). Birinci ve ikinci derece makrozomi açısından PGDM'liler yüksek orana sahiptir ($p<0,05$). Grupların erken preterm doğum oranları benzerdi ($p>0.05$). Geç preterm doğum oranları PGDM'li ve GDM'lilerde benzerlik göstermektedir ($p<0,05$). EMR; GDM'lilerde daha fazla izlenmiştir ($p<0,05$). Oligohidroamnios açısından gruplarda fark görülmezken polihidroamnios, PGDM'lilerde anlamlı oranda yüksek izlendi ($p<0,05$). Konjenital anomali, IUGR, preeklampsi, eklampsi, HELLP, doğum öncesi ve doğum sonrası hemoglobin değerleri ile kan kaybı miktarları açısından sonuçlar benzerdir ($p>0,05$). Yenidoğan sonuçlarında; 1.dk apgar skoru, umblikal kord kan gazı değerleri ve asfiksi oranlarında fark izlenmezken YDYB yatış oranları PGDM'lilerde yüksekti ($p<0,05$). PGDM'liler,

GDM'lilerden daha yüksek HbA1c değerlerine sahipken Tip 2 DM'liler en yüksek oranı oluşturmuştur ($p<0,05$). Tip 2 DM'lilerde tokluk kan şekerleri daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). HbA1c≥6,5 değeriyle YDYB yatış oranları arasında anlamlılık izlendi ($p<0,05$). GDM'lilerde daha çok diyet ile, Tip 1 DM ve Tip 2 DM'lilerde insülin tedavisi ile glisemik regülasyon sağlanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: PGDM'lilerde prekonsepsiyonel tıbbi değerlendirme dikkatle yapılmalı; glisemik kontrolleri ve tedavi planlamaları düzenlenmelidir. GDM'de riskler doğru değerlendirilip teşhise ve tedaviye en kısa zamanda başlanmalıdır. Gebelikte diabetin her tipinde maternal ve fetal sonuçları iyileştirmek için, antenatal kontroller özenle yapılmalı, uygun tanı ve tedavi yaklaşımları belirlenmelidir. Hastaya durumuna ilişkin bilgilendirme yapılarak takip ve tedaviye uyumun arttırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: pregestasyonel diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus, maternal sonuçlar, perinatal sonuçlar

ABSTRACT

Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Patients Diagnosed with Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus Between 2010 and 2015 at Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Atatürk University

Aim: To evaluate the maternal and perinatal outcomes of pregestational and gestational diabetic pregnant women who had given birth in our clinic.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the pregnancy and birth records of pregnant women with pregestational diabetes mellitus (PGDM), gestational diabetes mellitus (GDM) and non-diabetic pregnancies who gave birth in our clinic between 2010 and 2015. The demographic characteristics, obstetric results, obstetric complications, neonatal outcomes, treatment status of diabetic pregnant women were compared in terms of HbA1c and fasting blood glucose.

Results: There were 55 pregnant women with PGDM, 160 with GDM and 208 as control group. The mean number of dead births was highest in PGDM ($p < 0.001$). The lowest gestational week was observed in PGDM patients ($p > 0.05$). The highest cesarean rate was observed in PGDM patients and the results were similar ($p > 0.05$). The mean birth weights, very low, low and normal birth weight infant rates were similar at patient groups ($p > 0.05$). In terms of first- and second-degree macrosomia, PGDMs had a high rate ($p < 0.05$). Early preterm delivery rates of the groups were similar ($p > 0.05$). Late preterm delivery rates were similar in PGDM and GDM ($p < 0.05$). Premature rupture of membrane was observed more at patients with GDM ($p<0,05$). There was no significant difference between the groups in terms of oligohydramnios, but polyhydramnios was significantly higher in PGDM patients ($p < 0.05$). Results of congenital anomaly, IUGR, preeclampsia, eclampsia, HELLP, prenatal and postnatal hemoglobin levels and blood loss were similar ($p > 0.05$). In terms of newborn results; while there was no difference in the 1st minute APGAR score, umbilical cord blood gas values and asphyxia rates, the rate of neonatal intensive care unit hospitalization was higher in the PGDM patients (p

<0.05). While PGDMs had higher HbA1c values than GDMs, Type 2 DMs had the highest rate (p <0.05). Postprandial blood glucose levels were higher in Type 2 DM (p <0.001). HbA1c≥ 6,5 was found to be significant in terms of neonatal intensive care hospitalization rates (p<0,05). Glycemic regulation was provided with dietary supplementation in GDMs and with insulin therapy in Type 1 DM and Type 2 DM (p <0.05).

Conclusion: Preconceptional medical evaluation should be performed carefully in patients with PGDM; glycemic controls and treatment planning should be arranged. Risks should be evaluated correctly, and diagnosis and treatment should be started as soon as possible in patients with GDM. In order to improve maternal and fetal outcomes antenatal controls should be performed carefully and appropriate diagnosis and treatment approaches should be determined in all types of diabetes during pregnancy. The patient should be informed about his condition and follow-up so that treatment compliance should be increased.

Keywords: pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, maternal outcomes, perinatal outcomes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabet; insülin üretimi, salgılanması veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabete eşlik eden kronik hiperglisemi uzun dönemde farklı organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasar ve disfonksiyonu ile ilişkilidir (1). Diabetin gelişiminde birçok patojenik süreç vardır. Diabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin esası, hedef dokularda görülen insülinin yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin salınımı, yetersiz insülin sekresyonundan veya hormon salınımının karmaşık yolaklarında bir veya daha fazla noktada insüline karşı azalan doku duyarlılığından kaynaklanır. İnsülin sekresyon bozukluğu ve insülinin hücresel boyutta algılanışındaki bozulma sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur ve çoğu zaman, tam bir ayrım yaparak hipergliseminin birincil nedeninin hangisinden kaynaklandığını kestirmek mümkün değildir (2).

Diabet gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olması sebebiyle bu konu üzerinde yapılan çok miktarda çalışma vardır. Gebelikte diabet ile karşılaşma 2 farklı şekilde olur. Hastalar ya gebelik öncesinde diabetiktir buna Pregestasyonel diabetes mellitus denir. Ya da hastalar gebelik esnasında tanı alır, buna ise Gestasyonel diabetes mellitus denir (3).

Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreas adacık β-hücrelerinin T hücre aracılı kendi kendini imhası ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (4). Özellikle çocuklar ve adolesanlar; hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidozla tanı alabilirler. Diğerleri, enfeksiyon veya başka stres varlığında hızlı bir şekilde şiddetli hiperglisemiye ve/veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Özellikle yetişkinleri içine alan diğer grupta ise uzun yıllar boyunca ketoasidozu önlemek için β-hücreleri fonksiyonunu yerine getirebilir. Bu bireyler uzun yıllar sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski ile karşı karşıya kalırlar (1, 5).

Daha önce insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM) olarak adlandırılan veya erişkin başlangıçlı diabet olarak bilinen aynı zamanda diabetli hastaların % 90-

95'ini oluşturan diabetin Tip 2 diabetes mellitus olarak bilinen formu, insülin direnci olan bireylerde görülür. Bu gruptaki hastaların tamamına yakını yaşamları boyunca hayatta kalmak için mutlak bir insülin tedavisine ihtiyaç duymaz. İnsülin tedavisine ihtiyaç duyanlar ise hastalığın başlangıç döneminde insülin tedavisi almaksızın yaşamlarına devam edebilirler. Çünkü bu grupta diabet uzun yıllar teşhis edilememekte ve hiperglisemi yavaş gelişmektedir. Bu sebeple daha erken aşamalarda, hastanın diabetin klasik semptomlarından herhangi birini fark etmesi için hiperglisemik durumu yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmaktadır (2, 6).

GDM, gebelik sırasında başlangıç gösteren veya gebelikle beraber ilk kez farkedilen herhangi bir glukoz intoleransı derecesi olarak tanımlanır. Annelerde ve çocuklarda uzun süreli komplikasyonların yanı sıra artmış feto-maternal morbidite ile yakın ilişkilidir (7).

Diabet; hem annenin hem de fetüsünün fizyolojik adaptasyonunu ciddi ölçüde değiştirir. Bu durum; sezaryen (CS), omuz distosisi ve diğer obstetrik komplikasyonlar nedeniyle daha yüksek doğum riskini de içeren hamilelik sırasında istenmeyen bir çok olaya yol açabilir (8).

GDM'nin anneler üzerindeki uzun dönem etkileri arasında; gebelik sonrası gelişen Tip 2 DM, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi sayılabilir (9).

Gestasyonel Diabetes Mellitus; hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, makrozomi, hiperbilirubinemi, respiratuar distress sendromu (RDS) ve konjenital malformasyon gibi perinatal ve neonatal komplikasyonları artırır (10).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanılı gebelerin gebelik sonrası dönemde tip 2 diyabet teşhisi alma riski yüksektir. Tip 2 diyabetin ilerlemesini önlemek ve erken müdahale ediebilmesi için yüksek riskli kadınların diabet açısından belirlenmesi ve takip edilmesi gerekir (11).

ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) ve ADA (American Diabetes Association)' nın şu anda geçerli olan tarama programına göre tarama rutin olarak 24 ve 28. Gestasyonel haftalar arasında yapılır. Tarama, önce 50 gram oral glikoz yükleme, yüksekse 100 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) veya doğrudan 75 gr OGTT şeklinde uygulanır (12-14).

Bu çalışmada hastanemizde 01.01.2010 ile 31.12.2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran pregestasyonel diabetes mellitus ve gestasyonel diabetes mellituslu gebelerin maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirdik. Kliniğimiz Doğu Anadolu bölgesinin en çok hastaya hizmet veren merkezlerinden biri olması sebebiyle bölgemize ait verilerden yola çıkarak literatür ışığında uygulamalarımızı değerlendirmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tarihçesi

Diabet, insülin üretimi, salgılanması veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (2). Sık idrara çıkma ile karakterize olması sebebiyle, 1500'lü yıllara dayanan Mısır elyazmaları aracılığıyla bu hastalık antik çağda yerini bulmuştur. Hintli doktorlar, hastaların idrarının karıncaları çekmesi sebebiyle hastalığı madhumeha (bal idrarı) olarak adlandırdı. Eski Hintli hekim Sushruta ve cerrah Charaka (MS 400–500) ise Tip I ve Tip II şeklinde sınıflandırma getirdiler. Diabet kelimesi ise Kapadokyalı Aretaeus tarafından hastalık olarak isimlendirilmiştir. Mellitus (Latince, 'bal gibi tatlı') terimi; 1798'de İngiliz Genel Cerrah John Rollo tarafından insipitustan ayırt etmek için ilk kez kullanılmıştır (15).

2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidansı

1980'den beri küresel diyabet epidemisini ortaya koymak için nüfus temelli verilere sıkça başvuruldu. Bu tarihlerde elde edilen veriler gösterdi ki, yetişkinlerde yaş standardize diabet prevalansı artmış veya en iyi ihtimal ile bazı ülkelerde değişmemiştir. Bu süreçte erkeklerde diabetin görülme sıklığı ikiye katlanmıştır. Dünya genelinde kadınlarda % 60 artarak, 1980'de kadınlarda daha sık görülen bu hastalık, 2014'te erkeklerin aleyhine bir değişimle daha yüksek bir erkek prevalansı olacak şekilde değişmiştir (1, 16). Düşük ve orta gelirli ülkelerde diabet prevalansındaki yükseliş, yüksek gelirli ülkelerden daha fazladır. Bu durumun ortaya çıkışındaki sebeplerden; birincisi diabet için önemli bir risk faktörü olan yağlanmanın, Avrupa kıtası ve yüksek gelirli Asya Pasifik ülkelerinden daha fazla, düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle artmasıdır. İkincisi ise, diabette gözlenen bölgesel farklılıkların genetik yatkınlık veya yetersiz fetal ve çocukluk beslenme alışkanlıkları ile kısmen ilişkili oluşuna bağlı olduğu görülmüştür (1).

2.1.3. Tanım ve Sınıflandırma

Diabet, insülin üretimi, salgılanması veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabete eşlik eden kronik hiperglisemi uzun dönemde farklı organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasar ve disfonksiyonu ile ilişkilidir (1). Diabetin gelişiminde birçok patojenik süreç vardır. Diabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin esası, hedef dokularda görülen insülinin yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin salınımı, yetersiz insülin sekresyonundan veya hormon salınımının karmaşık yolaklarında bir veya daha fazla noktada insüline karşı azalan doku duyarlılığından kaynaklanır. İnsülin sekresyon bozukluğu ve insülinin hücresel boyutta algılanışındaki bozulma sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur ve çoğu zaman, tam bir ayrım yaparak hipergliseminin birincil nedeninin hangisinden kaynaklandığını kestirmek mümkün değildir (2).

Diabet vakalarının neredeyse tamamına yakını, iki geniş etiyopatogenetik kategoriye ayrılmaktadır. Bu kategorilerden birisi, Tip 1 diabet olup, nedeni insülin salgılanmasının mutlak eksikliğidir. Bu tip diabet gelişim riskindeki bireyler, genellikle pankreatik adacıklarda ve genetik yapılarda meydana gelen otoimmün patolojik bir sürecin serolojik kanıtı ile tanımlanabilir. Öte yandan, çok daha yaygın olan ikinci kategori, Tip 2 diabet olarak bildiğimiz, nedeni ise insülinin hücreler tarafından algılanışı ve bunu telafi etmek için artırılan insülin sekretuar yanıtında oluşan direncin bir arada seyridir. Bu kategoride, çeşitli hedef dokularda klinik bulgu vermeyecek boyutta ancak dokularda fonksiyonel ve patolojik değişikliklere neden olacak bir süreci kapsayan hiperglisemi maruziyeti mevcut olabilmektedir (1). DM; farklı etiyolojik faktörleri bünyesinde barındıran kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık; değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır (17). Diabet gebeliğin en sık görülen komplikasyonu olması sebebiyle bu konu üzerinde yapılan çok miktarda çalışma vardır. Gebelikte diabet ile karşılaşma iki farklı şekilde olur. Hastalar ya gebelik öncesinde diabetiktir ve bundan haberdardırlar ki buna Pregestasyonel diabetes mellitus denir. Yahut hastalar gebelik esnasında tanı alır. Buna ise Gestasyonel diabetes mellitus denir (3). Hastalığın süresi, başlama zamanı ve damar komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White

gebelikte diabetikleri sınıflandırmış, bu sınıflandırma zaman içerisinde modifiye edilmiştir. 1986 da ise ACOG tablo 1'deki sınıflandırmayı önermiştir (18).

Tablo 1. ACOG'a Göre Gebelikte Diabet Sınıflaması

SINIF	BAŞLANGIÇ	AÇLIK KAN ŞEKERİ	POSTPRANDİYAL GLUKOZ	TEDAVİ
A1	gestasyonel	<105 mg/Dl	<120 mg/dL	Diyet
A2	gestasyonel	>105 mg/Dl	>120 mg/dL	insülin
	BAŞLANGIÇ (YAŞ)	SÜRE (YIL)	VASKÜLER HASTALIK	insülin
B	>20	<10	Yok	insülin
C	10-19 arası	10-19 arası	Yok	insülin
D	<10	>20	Benign retinopati	insülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati*	insülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	insülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	kalp	insülin

*Gebelik tanısı konduğunda < 20. gestasyon haftasından önce 24 saatlik 500 mg ve üzeri proteinüri

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında tip 1 DM, tip 2 DM, diğer tipler ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak önerilen klasik sınıflama; 2014 yılında yapılan ufak eklemeler ve güncellemelerle hala kabul edilmektedir (19).

1- Tip I DM (Beta hücre harabiyeti ve insulin yetmezliğine neden olur.)
   a. İmmunolojik tip
   b. İdiyopatik tip

2- Tip II DM (İnsulin direnci veya insulin salgı bozukluğu mevcuttur.)
3- Diğer spesifik tipler
   a. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler
   b. İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler
   c. Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları
   d. Endokrinopatiler
   e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM

f. İnfeksiyonlar
g. İmmün aracılı diabetin şekilleri
h. Diabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

4- Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelikte glikoz intoleransının başlangıcı veya tanınmasıdır)

Sınıflandırmanın patogenezi açısından, Tip 1 ve Tip 2 DM'nin farklı genetik zemine karşı ayarlanmış aynı insülin rezistans bozukluğu olduğunu savunan hızlandırıcı hipotezi öne süren araştırıcılar olmuştur. İki tip arasındaki farkın ise Tip 1 DM'nin genotipte daha duyarlı olması sebebiyle daha hızlı DM yaptığı şeklinde öne sürülmüştür (20, 21). Ayrıca artmış serbest radikallerin, oksidatif stresin ve birçok metabolik stresin diabetes mellitus gelişiminde, patogenezinde ve komplikasyonların ortaya çıkışındaki süreçte önemli faktörler olduğu ortaya konmuştur (22, 23).

2.1.3.1. Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM)

PGDM Tanı

Diabet, insülin üretimi, insülin salgılanması veya her ikisinde beraber bulunan bozukluk sebebiyle kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (2). Önceleri Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri kullanılıyorken 2008–2009 yıllarında yapılan görüşmelerden sonra, Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) dahil olmak üzere çok sayıda obstetrik ve diyabet üzerine çalışan örgütlerin temsilcileri ile uluslararası bir konsensus grubu kurulmuştur. Bu konsensus; yüksek riskli kadınların standart özelliklerini kullanarak prenatal dönemde ilk görüldükleri anda diabet vardır ya da yoktur şeklinde tanıyı netleştirecek açık kriterleri kabul etmişlerdir. Bu kriterler (24);

1. HbA1c $\geq$ %6.5 olması

2. 8 saat ve üstü bir süreyi kapsayacak nitelikte sağlanan açlık sonrası alınan glukoz konsantrasyonunun ≥ 126mg/dL olması.
3. Diabet semptomları ile beraber rastgele alınan glukoz konsantrasyonunun ≥ 200mg/dL olması.
4. 75gr OGTT'de 2.saat kan glukoz düzeyinin ≥ 200mg/dL olması

*Aşikar hiperglisemi tablosundan emin değilsek 1. ve 3. madde farklı bir zaman diliminde tekrarlanarak tanı kontrol edilmelidir (24).

DM'un tanı kriterlerine tam anlamıyla uymayan fakat normal gruba da dahil edilemeyen grupların olduğu bilinmektedir. Bu gruplar "Bozulmuş açlık glisemisi" ve "bozulmuş glukoz toleransı" olarak adlandırılır. Bu gruplarda yer alan kişilerde gelecekte diyabet gelişme riski yüksektir. Bu gruptaki kişilerden açlık kan şekeri 100-126mg/dl arasında olanlar bozulmuş açlık glisemisi tanısı alırken ve 75 gr OGTT'de 2.saat kan glukoz düzeyi 140-200mg/dl arasında olanlar ise bozulmuş glukoz toleransı gelişen kişilerdir (5, 19)

2.1.3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (Genellikle Mutlak İnsülin Eksikliğine Yol Açan Hücre Yıkımı)

Tip 1 diabetes mellitus, insülin salgılayan pankreas adacık β-hücrelerinin T hücre aracılı kendi kendini imhası ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (4). Pankreas β-hücrelerinin apoptozisi; Tip 1 DM patogenezinde ana neden olmakla beraber esasında sürecin son adımıdır. Genetik zeminde oluşan uzun bir otoimmünitenin nihayetinde β-hücre ölümü gerçekleşir. Belirli bir harabiyete ulaşıldığında ise klinik olarak diyabet ortaya çıkar. Tip 1 DM'nin başlangıcında rol oynayan immün hücreler arasında otoreaktif hücreler; β hücre apoptozunu indüklemek için en önemli efektör hücreler olarak kabul edilmiştir (25). Tip 1 diabetin immun aracılı alt tipinin, genetik, immünolojik ve metabolik özelliklerle karakterize otoimmün bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. Bu otoimmünite elemanları arasında majör doku uyumluluk antijeni kompleksi (HLA) ve diabetle ilişkili otoantikorların (DAA) varlığının rolünün büyük olduğu düşünülmekte olup ciddi hiperglisemi ile ketoasidoza yol açabilecek ciddi insülin sekresyonu kaybının da bu otoimmün reaksiyona eşlik ettiği düşünülmektedir (26). Bazı hastalar, özellikle

çocuklar ve adolesanlar, hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidozla tanı alabilirler. Diğerleri, enfeksiyon veya başka stres varlığında hızlı bir şekilde şiddetli hiperglisemiye ve/veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Özellikle yetişkinleri içine alan diğer grupta ise uzun yıllar boyunca ketoasidozu önlemek için β-hücreleri fonksiyonunu yerine getirebilir. Bu bireyler uzun yıllar sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski ile karşı karşıya kalırlar (1, 15). Bazı tip 1 diyabet formlarının bilinen bir etiyolojisi yoktur. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni vardır ve ketoasidoza eğilimlidir, ancak otoimmüniteye dair bir kanıt yoktur. Bu diyabet formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır ve β-hücre otoimmünitesi için immünolojik kanıtlara sahip olmadığı gibi HLA ile de ilişkili değildir. Etkilenen hastalarda insülin replasman tedavisi için mutlak bir gereklilik olup olmayacağına klinik seyri esnasında karar verilir (2).

2.1.3.1.2. Tip 2 Diabet (Kısmen İnsülin Direnciyle -İnsülin Direnci ile İnsülin Salgı Defektine Kadar Değişkenlik gösteren- seyreden)

İki ana patofizyolojik anormallik çoğu tip 2 diyabet (T2D) olgusunun altında yatar:

1. İnsülin direnci
2. Pankreatik β-hücre fonksiyonundaki defektler

Hastalığın hücresel harabiyetin hangi zaman diliminde klinik bulgu verdiği ve bu süreci doğuran altta yatan mekanizmalar her ne kadar farklı popülasyonlarda ve bireyler arası farklılıklar gösterse de hastalık patogenezinin temel bileşenlerini oluşturan faktörler bunlardır (27). Daha önce insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM) olarak adlandırılan veya erişkin başlangıçlı diabet olarak bilinen aynı zamanda diabetli hastaların % 90-95'ini oluşturan diabetin Tip 2 diabetes mellitus olarak bilinen bu formu, insülin direncine sahip akrabaları olan veya bizzat kendisinde insülin direnci olan bireylerde görülür. Bu gruptaki hastaların tamamına yakını yaşamları boyunca hayatta kalmak için mutlak bir insülin tedavisine ihtiyaç duymaz. İnsülin tedavisine ihtiyaç duyanlar ise hastalığın başlangıç döneminde

insülin tedavisi almaksızın yaşamlarına devam edebilirler. Çünkü bu grupta diabet uzun yıllar teşhis edilememekte ve hiperglisemi yavaş gelişmektedir. Bu sebeple daha erken aşamalarda, hastanın diabetin klasik semptomlarından herhangi birini fark etmesi için hiperglisemik durumu yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmaktadır (2, 6).

DM'de karakteristik olarak hiperglisemi, mikrovasküler patolojiler (Örn. Retina, renal glomerulus ve periferik sinir), makrovasküler patolojiler (örn. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı (CAD), inme) gözlenir (6).

2.1.3.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diabet, gebelik sırasında başlangıç gösteren veya gebelikle beraber ilk kez farkedilen herhangi bir glukoz intoleransı derecesi olarak tanımlanır. Annelerde ve çocuklarda uzun süreli komplikasyonların yanı sıra artmış feto-maternal morbidite ile yakın ilişkilidir (7). GDM prevalansının, çalışılan tanısal yöntemlerin gelişimi ve çevresel faktörlerin de etkisi ile dünya genelinde popülasyonların genetik altyapısına bağlı olarak % 1 ile 22 arasında değişmekte olduğu gözlenmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan son raporda, yedi doğumdan birinin GDM'den etkilenebileceği belirtilmektedir (28). Gebelik ile ilişkili olan bu hastalık, daha yüksek risk teşkil edecek maternal, perinatal ve neonatal hastalık öngörüsünde bulunulan gebe kadınlarda riski daha ivmeli olarak artırmaktadır (29, 30). Diabet; hem annenin hem de fetüsünün fizyolojik adaptasyonunu ciddi ölçüde değiştirir. Bu durum; sezaryen (CS), omuz distosisi ve diğer obstetrik komplikasyonlar nedeniyle daha yüksek doğum riskini de içeren hamilelik sırasında istenmeyen bir çok olaya yol açabilir (8). GDM'nin anneler üzerindeki uzun dönem etkileri arasında; gebelik sonrası gelişen Tip 2 DM, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi sayılabilir (9). Gestasyonel Diabetes Mellitus; hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, makrozomi, hiperbilirubinemi, respiratuar distress sendromu (RDS) ve konjenital malformasyon gibi perinatal ve neonatal komplikasyonları artırır (10). Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanılı gebelerin gebelik sonrası dönemde Tip 2 diabet teşhisi alma riski yüksektir. Tip 2

diabetin ilerlemesini önlemek ve erken müdahale ediebilmesi için yüksek riskli kadınların diabet açısından belirlenmesi ve takip edilmesi gerekir (11).

2.1.4. GDM Tarama ve Tanı

2.1.4.1. Tarama

Hiperglisemi ve Advers Gebelik Sonucu (HAPO) çalışması ve maternal hiperglisemi ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran diğer yayınlanmış verilerden yola çıkarak, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), aşikar diabetes mellitus ön tanısı olmadan ve tek aşamalı 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılmadan gebeler için evrensel maternal hiperglisemi testini önermiştir. İlaveten, IADPSG daha yüksek glisemik eşiklerin aşikar diyabete karşılık geldiğini ve GDM'yi tanımlamak için daha düşük eşik değerlerin kullanılabileceğini savunmuştur (31, 32). Bu tavsiye diğer uluslararası kuruluşlar tarafından onaylanmıştır (33-35). Bununla birlikte, 75 gr OGTT ile ilgili olarak yaygın kullanım göz önünde bulundurulduğunda altyapı gereksinimleri, insan kapasitesi, maliyet, gebelik esnasında hastalar için hızlı sonuç veren bir teste ihtiyaç ve diğer lojistik kısıtlamalar nedeniyle zor olacağı düşünülmüştür (35-37). Birkaç çalışmada, 75 g OGTT taramasını yapmadan önce, 50 gr glukoz uygulanarak alınan kan glukoz düzeyleri ile 75 g OGTT yaparak tanısal hassasiyet açısından karşılaştırma yapmaya çalışılmış ancak anlamlı sonuçlar elde edememiştir. Ayrıca, çoklu eşiklerde Glukoz Tolerans Testi'nin doğruluğuna dair veriler de eksik görülmüştür (38). Yakın zamanda yayınlanan sistematik gözden geçirmeler ile kanıtlanan ve yaygın olarak kabul gören IADPSG kriterlerine göre 50 gr OGTT ile değerlendirmenin uygun olduğu kabul görmüştür (39). Kabul gören yaklaşım ışığında Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı'na göre risk grupları belirlenmiştir (12). Aşağıda gestasyonel diabetes mellitus için risk sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Risk Taraması

Düşük Risk Grubu: Tamamı varsa rutin olarak kan glukoz testlerine gerek yoktur. GDM prevalansının düşük olduğu bir etnik grup üyesi olması Birinci derece akrabalarında diyabet olmaması 25 yaş altında olması Gebelik öncesi normal kiloda olması Anormal glukoz metabolizma öyküsü olmaması Kötü obstetrik öyküsünün olmaması
Orta Risk Grubu: 24-28. haftalar arasında aşağıdakilerden birini kullanarak kan glukoz testleri uygulanmalıdır. İki basamaklı işlem: 50gr OGTT'den sonra yüklemede eşik değer saptanırsa 100gr OGTT yapılır. Tek basamaklı işlem: Tüm olgulara tanısal 100gr OGTT yapılır.
Yüksek Risk Grubu: Aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası varsa yukarıdaki yöntemlerden biri kullanılarak kan glukoz testleri uygulanmalıdır. Ciddi obezite Tip II DM için güçlü aile öyküsü Daha önceki gebeliğinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması öyküsü olması. GDM tanısı koyulmazsa gebeliğin 24-28.haftaları arasında bu testleri tekrarlanmalıdır.

Tabloda izlenen risk değerlendirmesi gebelik ilk tespit edildiğinde yapılmalıdır.

50 gr taramada plazma glukoz düzeyleri, günün saatine ve son öğün zamanına bakılmaksızın 50gr oral glukoz yüklemesi sonrası 1.saatte bakılır (38). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 50 gr tarama testinde eşik değerin 135 ya da 140 mg/ dL kullanılmasını önermektedir (14).

2.1.4.2. Tanı

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı için evrensel kabul gören bir glukoz tolerans testi yoktur. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diabet Cemiyeti gebelikte diabetin kesin tanısı için 75 gr glukoz uygulanarak yapılan 2 saatlik oral glukoz tolerans testini önermektedir. Ancak Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği bir

gecelik açlık sonrası 100 gr uygulanan glukoz ve 3 saatlik OGTT testinin yapılmasını uygun görmüştür (12-14). Aşağıda 75 gr ve 100 gr oral glukoz yükleme testlerinin saatlik değerleri ve tanıda dikkat edilecek hususlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası Beşinci Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı: Oral Glukoz Tolerans Testine Göre Gestasyonel Diabet Tanısı

ORAL GLUKOZ YÜKLEMESİ		
ZAMAN	100 GR GLUKOZ	75 GR GLUKOZ
AÇLIK	95 mg/dL	95 mg/dL
1.SAAT	180 mg/dL	180 mg/dL
2.SAAT	155mg/dL	155 mg/dL
3.SAAT	140mg/dL	-
Test en az 8 saat fakat 14 saati aşmayan açlık halinde olması gerektiği gibi; evvelinde 3 gün kısıtlanmamış diyet (150 gr karbonhidrat/ günden daha yüksek miktar) ve fizikel aktivite sonrası yapılmalıdır. Test esnasında oturur durumda olunmalı ve sigara içilmemelidir. Pozitif tanı için 100 gr Glukoz testinde en az iki pozitif, 75 gr glukoz testinde bir pozitif değeri yakalamak gerekmektedir (12).		

2.1.5. Diabetli Gebede Maternal ve Fetal KompliKasyonlar

Gebelikte hiperglisemi; GDM ve PGDM'yi içerir (40). Gebelikte hiperglisemisi olanların olmayanlara oranla; daha yüksek sezaryen oranları, makrozomik bebekler, konjenital malformasyonlar ve sonrasında Tip 2 diabet gelişme ihtimali açısından gözlenen riskleri perinatal mortalite oranlarında olduğu gibi daha yüksektir (41).

İlk başta Tip 2 diabet diyet ve yaşam tarzı müdahaleleri ile potansiyel olarak değiştirilebilir bir durum olması sebebiyle, tip 1 diabetten daha iyi huylu bir durum olarak algılanmasına rağmen, Tip 2 diabet ile ilgili gebelikte ciddi perinatal sonuçların yer aldığı raporlar sebebiyle bu algıyı hızla ortadan kaldırmıştır. Gebeler ve klinisyenler tarafından korkulan en ciddi istenmeyen gebelik sonuçları, konjenital anomali, ölü doğum ve yenidoğan ölümleridir. Perinatal mortalite, ölü doğumları ve neonatal ölümleri (28.günden önce canlı doğan bebeğin ölümü) içerir. Yürütülen çalışmalar, Tip 2 diabetli kadınlarda yüksek oranda perinatal mortalite oranları izlenirken zaman içerisinde Tip 2 DM yönetiminin sağlık kurumlarında

daha kontrollü yürütülmesi ile Tip 1 ve Tip 2 DM'de görülen fetal ve maternal komplikasyonların görülme ihtimalini hemen hemen eşit seviyelere indirgemiştir (42).

GDM'li kadınlar için ise preeklampsi, erken doğum (37. gebelik haftasından önce), doğum indüksiyonu, sezaryen hatta acil sezaryen, fetal makrozomiye bağlı perineal travma ve atoni gibi olasılıkların arttığı bilinirken yenidoğan sonuçları açısından bakıldığında makrozomi, fetal distres, polihidramnios, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ve gestasyonel yaş için küçük veya büyük bebek, preterm doğum, omuz distosisi, yenidoğan hipoglisemisi ve sarılık gibi bir çok fetal komplikasyon ile karşı karşıya kalınabilir (43, 44). Uzun dönemde en önemli komplikasyonlardan biri ise GDM'nin tekrarlaması ve diyabetin kalıcı olmasıdır. GDM'li kadınlarda gelecekte tip 2 diyabet gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır (45).

2.1.5.1. Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

2.1.5.1.1. Erken Spontan Gebelik Kaybı

Ulusal Sağlık İstatikleri Merkezi, Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO); 20. Gebelik haftasından önce veya fetusun doğum ağırlığının 500 g'dan daha az olduğu durumlarda gebeliğin sonlanmasını düşük olarak tanımlamaktadır (46). Gebelikte diabet gelişmekte olan fetüsü, yenidoğanı ve çocuğu etkileyebilir. Gebelik öncesi ve ilk trimesterde maternal hiperglisemili ve kötü kontrollü PGDM, gebeliğin % 5-10'unda majör doğum kusurları ve gebelerin % 15–20'sinde spontan abortlarla ilişkili görülmüş kötü glisemik kontrolün erken gebelik kayıplarına sebep olduğu bildirilmiştir (47).

2.1.5.1.2. Preterm Doğum

37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak adlandırılırken 2005 yılından itibaren 34. Gebelik haftası ile 37.gebelik haftası arası geç preterm doğum 34.gebelik haftası öncesi ise erken preterm doğum olarak

adlandırılmaktadır. Bu adlandırmada esas prematuriteye bağlı mortalite ve morbiditelerdir (48, 49). Pregestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda, gebe kalmadan önce ve gebelikte, yakın takiple birlikte perinatal morbidite ve mortalitede önemli azalmalar olmuştur. Genel olarak perinatal mortalite ve morbiditede düzelmiş sonuçlar gözlenmesine rağmen, bu kadınlar preterm doğum için hala normal gebelere kıyasla daha yüksek risk altındadırlar (50).

2.1.5.1.3. Malformasyonlar

Maternal diabet konjenital malformasyonlar için bilinen bir risk faktörüdür. Maternal hiperglisemi ise nonspesifik bir teratojendir. Sıkı metabolik kontrole rağmen, diabetik olmayan gebeliklerle karşılaştırıldığında konjenital malformasyon riski maternal diabetli hastalarda oldukça fazladır. Hamileliğin erken döneminde maternal hiperglisemi ile konjenital malformasyon riski arasında ise aşikar bir ilişki görünmektedir (51). Artan ilk trimester HbA1c değerlerinin konjenital malformasyonlar açısından riski ciddi anlamda artırdığı bilinmektedir (52). Özellikle nöral tüp defekti ve kardiyak defekt riskinin HbA1c ile ciddi oranda arttığı bildirilmiştir (53). Konjenital malformasyonlar tüm perinatal ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumludur ve diabetli annelerin yavruları arasında en önemli ölüm nedeni olarak solunum sıkıntısı sendromunun yerini almıştır. Bu malformasyonlar genellikle çoklu organ sistemlerini içerir (54). Aşağıda bu malformasyonlar tablo olarak gösterilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. Diabete Eşlik Eden Konjenital Malformasyonlar

Kardiak	Atrial Septal Defektler Ventriküler Septal Defektler Dekstrokardi Kardiyomegali	Büyük Damar Transpozisyonu Aort Koarktasyonu Fallot Tetralojisi Trunkus Arteriozus
Santral Sinir Sistemi	Nöral Tüp Defektleri Anensefali	Holoprozensefali
Renal	Hidronefroz Renal Agenezi	Üretral Duplikasyon
Gastrointestinal	Duodenal Atrezi Anorektal Atrezi	Omfalosel
Spinal	Kaudal Regresyon Sendromu	Sakral Agenezi

2.1.5.1.4. Fetal Büyüme Kısıtlaması (IUGR)

Fetal büyüme kısıtlaması, fetüsün ırk ve cinsiyetine bağlı olarak bir bebeğin büyüme potansiyeli açısından normalden daha az fetal büyüme oranı olarak tanımlanır. Fetal büyüme ksıtlaması (IUGR) ve gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) terimleri arasında ince farklılıklar vardır. SGA, doğum ağırlığının büyüme çizelgesindeki populasyon normlarından daha düşük yani gebelik yaşı için yüzde 10'dan az olması halinde teşhis edilir. SGA intrauterin takiplerdeki büyüme eğrisini göz önünde bulundurmadan doğum ağırlığını ifade eder. Öte yandan, bir IUGR bebeği gebelik yaşına uygun bir doğum ağırlığına sahip olabilir, ancak perinatal bir durum neticesinde herhangi bir intrauterin büyüme yavaşlaması mevcut olabilir. Bu sebeple IUGR klinik bir tanımdır (55). IUGR maternal, plasental, fetal ve genetik faktörlerden kaynaklanır. Fetal büyüme kısıtlaması durumlarının yaklaşık üçte biri genetik nedenlerden kaynaklanır. üçte ikisi ise fetal çevre ile ilişkilidir (56). Kan dolaşımını etkileyen çeşitli maternal hastalıklar, uteroplasental kan akımında azalmaya sebep olur ve IUGR'a neden olur. Bu çeşitli hastalıklar arasında gestasyonel ve pregestasyonel diabet özellikle vaskülopati ile ilişkili diabet yer alır (57).

2.1.5.1.5. Makrozomi ve Gebelik Yaşı İçin Büyük Fetüs (LGA)

Aşırı fetal büyüme terimi iki durumda kullanılır:

a. Gebelik yaşı için büyük fetüs (LGA)
b. Makrozomik fetus

“Gebelik yaşı için büyük” terimi genellikle belirli bir gebelik yaşı için yüzde 90'a eşit veya daha büyük bir doğum ağırlığı anlamına gelir. Fetal makrozomi terimi için ise evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım oluşturulmuş olmakla birlikte, gebelik yaşına bakılmaksızın, 4.000 g veya 4.500 g olan mutlak doğum ağırlığının üstündeki büyümeyi ifade eder (58). Yenidoğanlarda diabet anne bebeklerinde LGA

için % 47'lik bir insidans bildirilmiştir (59). Rapor edilen makrozomi oranları ise % 29 ile %56 arasında değişmektedir (60-62). Klinisyenler tarafından bu konuya ilişkin bir derecelendirme sistemi önerilmiştir. Şöyleki; 4000 g ile 4499 g arasında doğum kilosuna sahip yenidoğanlar için 1. derece, 4500 g ile 4999 g arası için 2. derece ve 5000 g'ın üstündeki yenidoğanlar ise 3. Derece makrozomi şeklinde nitelendirilmiştir. Bu sistemin, sezaryen yahut operatif doğum ile ilgili karar verme sürecinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (63).

Makrozomi oluşumu için ana mekanizmanın aralıklı yahut devamlı maternal ve fetal hiperglisemi olduğu düşünülmektedir. Fetüsten salınan insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ve büyüme hormonu; fetal lipid birikiminin artmasına ve buna bağlı olarak fetüste makrozomiye yol açabilir. Maternal lipid seviyelerindeki anormallikler de bu durum için önemli bir faktör olarak söylenebilir (64, 65).

Literatürde özellikle Tip 1 DM'li gebelerde LGA ve makrozomi görülmesine ilişkin öngörüsel yaklaşımlarda glisemik kontrole ilişkin çelişkili bilgiler mevcuttur. LGA ve Makrozomi izlenen yenidoğanlar ile ilişkili riskleri açıklamak amacıyla yapılan araştırmalarda annenin perikonsepsiyonel dönemden 12 haftalık gebelik süresine kadar yani ilk trimester de dahil glisemik kontrolle ilgili fikir beyanı için birinci trimester HbA1c>% 7 olması risk açısından anlamlı bildirilirken, son trimester HbA1c >% 6.5, yüksek açlık glukoz ve / veya postprandial kan glukozunun yükselmiş olması ya da normal HbA1c seviyesine rağmen epizodik artmış postprandiyal kan glukozu düzeylerinin anlamlı olduğunu gösteren bilgiler de mevcuttur. Bunun yanı sıra bazı kaynaklar ise 26-34 hafta arası gebeliklerde HbA1c>%6 olmasının, LGA prevalansının artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (66-73).

2.1.5.1.6. Açıklanamayan Fetal Ölüm

Açıklanamayan fetal ölümler; diabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Açıklanamayan fetal ölümler incelendiğinde büyük çoğunluğu 35 hafta veya üzerindeki gebeliklerde ve/veya gestasyonel haftasına göre daha büyük ultrason ölçümleri olan fetüsleri kapsamaktadır. İnsidansı %1

civarındadır (74, 75). Buradaki mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, glukozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan oksijen tutuşundaki güçlük suçlanmakta ve neticesinde oluşan hipoksiden veya glukozun hareketleriyle su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmektedir (76, 77). Sonuç olarak, fetüste insülin seviyelerindeki olağan dışı artış fetüsün metabolik hızını ve oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Açıklanamayan fetal ölüm gerçekleşen diabetik anne fetüslerinde yapılan incelemelerde fetüslerin makrozomik ve plasenta koryonik villuslarında ise yaygın ödem olduğu görülmektedir (78).

2.1.5.1.7. Polihidroamnios

Polihidramnios, dört cepte 25 cm'den veya bir cepte 8 cm'den fazla olan amniyotik sıvı indeksi (AFI) değeri olarak tanımlanır. Polihidramnios gebelikte sık görülen bir bulgudur (%0.5-2). Gebelikte artmış maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkilidir. Diabetik gebelikler %1.5-66 arası bir oranda polihidramnios ile komplikedir (79-81).

Polihidroamnios, diabetik gebelerde makrozomi gibi sıklıkla hiperglisemi sebebiyle görülmekle beraber diabetik gebelikler içerisinde ise daha sık GDM'li gebelerde izlenir. GDM'de polihidroamniosun etiyoloji belirsizdir, ancak fetal hiperglisemi ve buna bağlı poliüri ile beraber fetal yutkunmadaki muhtemel yavaşlamaya bağlı meydana geldiği ileri sürülmektedir (82).

2.1.5.2. Neonatal Etkiler

Fetal iyilik hali ve maturasyon testleri henüz günümüzdeki kadar açıklanamazdan evvel diabetik anne bebekleri sebebi bilinmeyen ölüm nedeniyle kaybedilmesin diye gebeliğin erken sonlandırılması yoluna başvurulurdu. Bu şartlarda ise yenidoğanlarda izlenen preterm eyleme bağlı ölümler daha sık izlenirdi. Ancak bu durum günümüzde değişti. Her ne kadar preterm doğum sıklığı diabetik annelerde hala normal gebeliklere nazaran sık izlense de yenidoğan bakımındaki gelişmeler fetal immaturitenin sebep olduğu ölümleri azaltmıştır ancak preterm

doğuma bağlı morbidite hala ciddi bir problem olarak kalmaya devam etmektedir (83).

2.1.5.2.1. Respiratuar Distress Sendromu (RDS)

Alveolleri genişleterek alveol stabilitesini korumak için gereken basıncı azaltan, alveoler yüzey gerilimini düşüren ve sürfaktan olarak bilinen -fosfolipid karışımını (ağırlıklı olarak desatüre edilmiş palmitoil fosfatidil kolin) bünyesinde barındıran- yüzey aktif özellikteki maddenin eksikliğinden kaynaklanan klinik duruma respiratuar distress sendromu denir. Sürfaktan eksikliğinde, yenidoğanlar alveoler kompartmanların şişirilmesi için gereken artmış inspiratuar basıncı üretemeyebilir, bu da ilerleyici ve yaygın atelektazi gelişmesine neden olabilir. Sürfaktan eksikliği olan hastaların akciğerleri aynı zamanda açık olan alveolleri ise düşük akciğer hacminde tutmakta yetersiz kalmaktadır (84).

Preterm doğum RDS açısından en güçlü risk faktörü olduğu bilinmektedir (85). Diabetik gebelerde preterm doğum olasılığı normal gebelere oranla daha yüksektir (86, 87). Ayrıca, gebelikte diabet, RDS için bağımsız bir risk faktörü kabul edilir (88). Normal gebeliklerin tamamına yakınının 37.gebelik haftasına kadar fetal akciğer matürasyonu tamamlanmış olduğu bilinir. Diabetik gebeliklerde ise 38.5 haftaya kadar akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamamaktadır. Akciğer matürasyonundaki bu rötarlı gelişimden hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (89).

2.1.5.2.2. Hipoglisemi

Hipoglisemi, yenidoğanın kan seviyelerinin 40mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Yenidoğan yaşamının ilk 24 saatinde ve diabetik annelerin bebeklerinde daha sık rastlanır (90). Hipoglisemi, bilhassa glisemik kontrolü bozuk olan diabetik annenin yenidoğanında doğum sonrası anneden gelen yüksek glikozun kesilmesine bağlı ve fetal dönemde gelişmiş hiperinsülinizmden kaynaklanmaktadır. Özellikle glisemik kontrolü bozuk anne bebekleri, LGA ve makrozomik bebeklerde hiperinsülinemi ve bunun sonucunda hipoglisemi gelişimi daha yüksektir (91, 92).

2.1.5.2.3. Hipokalsemi

Neonatal hipokalsemi, serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olmasıdır. Diabetik anne bebeklerinde % 5-30 arasında izlenir. Gebelikte iyi glisemik kontrolün sağlanması hipokalsemi riskini azaltır. Hipokalsemi sıklıkla semptomsuz seyreder ve tedavi gerekmeksizin düzelir. Bu sebeple, rutin tarama önerilmez. Serum kalsiyum konsantrasyonu; titreme, uyuşukluk, apne, taşipne veya nöbet benzeri tablo izlenen ve prematürite, asfiksi, solunum zorluğu veya şüpheli enfeksiyon sebebiyle takip edilen yenidoğanlarda muhakkak takip edilmelidir (90, 93).

2.1.5.2.4. Polistemi

Santral venöz hematokrit değerinin %65'in üzerinde olması polistemi olarak tanımlanır. Polisitemi, diabetik anne bebeklerinde, diyabetik olmayan anne bebeklerinden daha fazla görülür (90). Bunun sebebinin; diabetik annelerde hiperglisemiye bağlı kronik fetal hipoksemi oluşumu ve bunun neticesinde eritropoietin konsantrasyonundaki artış olduğu bildirilmiştir (94).

2.1.5.2.5. Hiperbilirubinemi

Hiperbilirübinemi; 35 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda toplam serum veya plazma bilirubin düzeyinin 95 persentilin üzerinde değerlendirilmesi olarak tanımlanır (95).

Hiperbilirubinemi, diabetik anne bebeklerinin %11-29'unda, özellikle preterm doğmuş bebeklerde görülür (90). Prematüriteye ek olarak, zayıf maternal glisemik kontrol, makrozomi ve polistemi de diabetik anne bebeklerinde hiperbilirubineminin görülmesine sebep olur (96, 97).

2.1.5.2.6. Kardiyomiyopati

Diyabetik anne bebekleri özellikle geçici hipertrofik kardiyomiyopati açısından yüksek risk altındadır. Glisemik kontrolü kötü olan diabetik annelerin

bebekleri ve makrozomik yenidoğanlarda daha sık izlenir (98, 99). En belirgin değişiklik ise, ventriküllerin boyutunda küçülme ile interventriküler septumda (IVS) kalınlık artışı ve sol ventrikül çıkışının daralması sonucu sol ventrikül çıkışındaki tıkanıklık oluşumudur. Bebekler sıklıkla asemptomatiktir, ancak %5-10'unda solunum sıkıntısı veya zayıf kardiak output veya kalp yetmezliği belirtileri vardır. Kardiyomiyopati geçicidir ve plazma insülin konsantrasyonları normale döndükçe düzelir. Semptomatik bebekler ise tipik olarak iki haftalık destek tedavisi sonrası toparlanır ve ekokardiyografik bulgular altı aylık bir sürede iyileşir (100).

2.1.5.2.7. Doğum Tavmaları

Makrozomi, özellikle omuz distosisi olmak üzere doğum travmalarının başlıca sebebidir. Omuz distosisi, makrozomik diabetli anne bebeklerinin neredeyse üçte birinde ortaya çıkar. Brakial pleksus hasarı, klaviküler veya humerus kırığı, perinatal asfiksi açısından da risk artışına sebep olur (90, 101, 102) .Omuz distosisi riski de, makrozomik bebeklerde ortaya çıkan orantısız büyüme ile artar ve diabetik anne bebeklerinde daha yüksek göğüs kafa oranı ve omuz kafa oranı sebebiyle daha sık görülür (103).

2.1.5.3. Maternal Komplikasyonlar

2.1.5.3.1. Diabetik Ketoasidoz

Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve birçok patolojik durum, diyabeti olan kadınlarda glisemik kontrolü sağlanmada güçlüğe sebebiyet verip glisemik kontrolü kötüye götürebilmektedir. Buna rağmen, diabetik gebe kadınlarda diabetin ciddi komplikasyonlarından olan ketoasidoz durumu yalnızca % 0,5-3 oranında görülür (104).

Diabetik ketoasidoz, insülin ile karşı etki mekanizmasına sahip glisemik kontrolü sağlayıcı diğer hormonların yani, glukagon, glukokortikoidler, katekolaminler ve büyüme hormonu miktarlarının aşırı artışları ile birlikte kısmi veya total insülin eksikliğinden kaynaklanır. Hamilelikte glisemik kontrol, sistemik

enfeksiyonlar ya da insülin tedavisindeki aksaklıklar sebebiyle daha kötü hale gelebilecek insülin direnci durumunu da beraberinde getirir. İnsülin ile ters etki mekanizmasına sahip düzenleyici hormon aşırı salınımları, betamimetik tokolitik tedavi protokolleri ve fetal akciğer olgunluğunu hızlandırmak için uygulanan glukokortikoid tedavisi ketoasidoz tablosuna daha çok sebebiyet teşkil eden hallerdir (105).

Gebelikte; gebe olmayanlarda olduğu gibi, bulantı, kusma, susuzluk, poliüri, polidipsi, karın ağrısı semptomları ile karşımıza çıkabilen bu durum aynı zamanda şiddetli bir boyutta ise, zihinsel durumda değişiklikler sergiler. Laboratuvar bulguları; genellikle 250 mg/dL'nin üzerinde seyreden hiperglisemi, arter kan gazı pH değerini 7,30'un altına düşüren asidemi, ketonemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyreder (106). Hiperglisemi genellikle gebe olmayanlarda daha şiddetlidir, ancak diabetik ketoasidoz gebelikte çok daha düşük kan glukoz düzeylerinde ortaya çıkabilir (107). Şiddetli hiperglisemi, maternal volüm kaybına neden olan ozmotik bir diüreze neden olabilir. Bu da uterus perfüzyonunun azalmasına neden olabilir ve ketoasidozun karakteristik metabolik anormallikleri ile birlikte hayatı tehdit eden fetal hipoksemi ve asidoz gelişimine sebebiyet verebilir. Bu tarz bir durum gelişimi ile maternal mortalite %1'den az dahi olsa preterm doğum riskindeki artış ve fetal mortalite oranının % 9-36 arasında olması azımsanamayacak bir riski ifade eder. Bu sebeple diabetik ketoasidoz acil obstetrik bir durumdur (104).

2.1.5.3.2. Retinopati

Diabetik retinopati 25-65 yaş arasında görülen körlüğün en önemli nedenidir. Retinopati prevelansı diyabetin süresi ile doğru orantılı olarak artar. Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre iki grupta sınıflandırılabilir. Preproliferatif evre; mikroanevrizmalar ve eksudasyon ile karakterize iken, proliferatif evrede neovaskülarizasyon ve iskemi tipiktir (108).

Mekanizması net izah edilememiş olsa da gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştıran bir durumdur. Bu yüzden diabetik gebelere gebelik öncesinde ve ilk trimesterde göz muayenesi yapılmalıdır. Eğer hastada gebelik öncesi retinopati

saptanmışsa uzun süredir diabetik ve hipertansiyon gibi ek vasküler problemleri de varsa gebelik boyunca yakından takip gereklidir. Retinopati doğum sonrası büyük oranda gerilediğinden, diabetik retinopati nedeniyle gebeliğin sonlandırılması genellikle gerekmez (109-113).

2.1.5.3.3. Nefropati

Nefropati 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması ile tanımlanır. 30–300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüriyi gösterir ki bu durum nefropatinin ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur. Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkilerine karşın gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (114).

Son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni diabettir. Diabetik hastaların yarısına yakınında nefropati gelişir. Gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diabetik komplikasyon nefropatidir. HbA1c düzeyi %10'u aştığında diabetik nefropati riski ciddi oranda artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski ciddi oranda artar (115).

2.1.5.3.4. Nöropati

Diabetin süresi ile riski artan diğer bir komplikasyon ise nöropatidir. Periferik ve otonom sinirlerin tutulumu diabetin en sık görülen komplikasyonudur (116).

En sık karşılaşılan diabetik nöropatiler şunlardır;

- Distal simetrik polinöropati
- Otonom nöropati
- Torakal ve lomber sinir kökü hastalığı (poliradikülopatiye neden olan)
- Bireysel kranial ve periferik sinir tutulumu (okülomotor siniri (kranial sinir III) ve median siniri etkileyen fokal mononöropatilere neden olan)
- Multiple periferik sinirlerin asimetrik tutulumu (Mononöropati multipleks ile sonuçlanan) (117).

2.1.5.3.5. Preeklampsi

20. gebelik haftasından sonra, daha önce normotansif bir gebeye en az iki saat aralıklarla yapılan ölçümler neticesinde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olmasının yanısıra proteinüri varlığı ya da proteinüri tespit edilemeyen durumlarda yeni başlayan hipertansiyona, aşağıda açıklandığı gibi önemli end organ disfonksiyonu belirti veya semptomları eşlik ederse tanı konulabilir. Ayrıca en az 4 saatlik ara ile en az iki kez sistolik kan basıncının 160 mmHg veya diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzerinde tespiti halinde proteinüri ya da aşağıdaki belirti ve semptomların eşlik etmesine bakılmaksızın şiddetli preeklampsi tanısı konulabilir (118-121).

- Yeni başlayan serebral veya görsel rahatsızlık, örneğin:
  - Fotopsi (ışık çakmaları) veya scotomata (görme alanında daralma, karanlık alanlar veya boşluklar)
  - Şiddetli baş ağrısı ("şimdiye kadar yaşanan en kötü baş ağrısı") veya analjezik tedaviye cevapsız ve ilerleyen baş ağrısı
  - Şuur bulanıklığı.
- Anamnezde belirtilen başka bir hastalıkla izah edilemeyen serum transaminaz konsantrasyonunda 2 kat veya daha fazla artış olması durumu ve şiddetli sağ üst kadran ya da epigastrik ağrı varlığı
- Trombosit sayısı <100.000 trombosit / mikroL
- İlerleyici böbrek yetmezliği; serum kreatinin düzeyinin 1.1 mg / dL'nin üzerinde olması veya açıklanabilecek bilinen bir böbrek hastalığı olmamasına rağmen serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- Akciğer ödemi.

Preeklampsi diabetik gebelerde preterm doğuma en sık neden olan komplikasyondur. Normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklamptik diabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (122).

Hipertansiyon ve preeklampsi; pregestasyonel diabetli gebe kadınlarda artmış risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Zayıf glisemik kontrolün bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (123).

Eklampsi, preeklampsili bir kadında yeni başlayan, generalize tonik-klonik nöbetler ve/veya koma oluşumunu ifade eder. Preeklampsinin konvülsif hali ve preeklampsi yelpazesinin şiddetli ucundaki çeşitli klinik durumlar içerisinde yer alır (118, 124).

2.1.5.3.6. Enfeksiyonlar

Gebelik enfeksiyonlara açık bir süreçtir. Diabetik gebelerde ise hemen tüm enfeksiyon tiplerinde artış görülmektedir. Pregestasyonel diabetik gebelerde enfeksiyon görülme riski %83 civarında iken diabetik olmayan gebelerde bu risk %25 civarındadır. Postpartum dönemde de enfeksiyon riski sağlıklı gebelere kıyasla 5 kat artmış olarak gösterilmiştir (125).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Diyet

Gebelikte ideal kiloya sahip kadınlar için kalori gereksinimi 30 kcal / kg / gün; obez kadınlar için kalori gereksinimi 22-25 kcal/kg/gün; ve morbid obez kadınlar için kalori gereksinimi 12-14 kcal/kg/gün olmalıdır. Ancak obez kadınlarda ketozu engellemek için minimum 1800 kcal/gün tüketilmesi önerilir. Düşük kilolu kadınlar için ise, kalori gereksinimi 35-40 kcal/kg/gün şeklinde planlanmıştır (126). Gestasyonel diabetes mellitus için beslenme tedavisinin, ketoz oluşmaması, glisemik kontrolün sağlanması, hamilelikte uygun kilo alımının üstüne çıkılmaması için yeterli enerji seviyelerini sağlamakta ve hem fetal hem maternal komplikasyonları engellemekte yeterli olacağı bildirilmektedir (127).

2.1.6.2. Egzersiz

Kas kütlesini artıran egzersizlerin, insülinin doku duyarlılığını artırması ile beraber glisemik kontrole de katkı sağladığı bilinmektedir. Sonuç olarak, hem açlık hem de postprandiyal kan glukoz konsantrasyonları egzersiz sayesinde azaltılabilir (128-130). Bazı gestasyonel diabetes mellituslu gebelerde egzersiz ile insülin ihtiyacı azaltılabilir (131, 132).

2.1.6.3. İnsülin

Tıbbi beslenme tedavisi ile normoglisemi sağlanamıyorsa, antihiperglisemik ajanlar başlatılmalıdır (133). Hiperglisemiyi kontrol altına almayı hedefleyen tıbbi tedavi ihtiyacı gereken gebelerde iki farmakolojik seçenek olduğundan söz edecek olsak dahi esas tercih ACOG'un da kabul ettiği üzere insülindir (147). Ancak oral antihiperglisemik ajanlardan metformin ve gliburid özellikle beslenme tedavisi ile devam etmek isteyip insülin tedavisine katılmayı reddeden ya da diyetle regülasyon sağlanabilecek durumda iken diyete uyumsuzluk sergileyenler için bir alternatif olarak söz edilebilir (133-135). ADA ve ACOG, insülin tedavisi başlamak için aşağıda belirttiğimiz üst limitleri kabul etmişlerdir. Ancak bu üst limitler pregestasyonel diabetik grubu kapsamamaktadır. ADA ve ACOG için GDM glukoz hedefleri:

- Açlık kan glukozu >95 mg / dL
- Bir saatlik postprandiyal kan glukozu >140 mg / dL
- İki saatlik postprandial kan glukozu >120 mg / dL olması halinde insülin tedavisi önerilmektedir (14, 136).

2.1.7. GDM-PGDM Antenatal İzlem

Pregestasyonel diyabet ile komplike olan gebeliklerin yönetiminde herşeyden önce gebelik öncesi takip mutlaka başlamalıdır ve dikkat edilecek unsurlar şunlardır (137):

- Glisemik kontrolün sağlanması ve korunması
- Gebelik öncesi tıbbi komplikasyonların taranması ve komplikasyon varlığında izlenmesi hatta gerekli ise müdahale edilmesi (örn., Retinopati, nefropati, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, ketoasidoz, tiroid hastalığı)
- Olumsuz sonuçları mümkünse ortadan kaldırmak, mümkün değilse en aza indirmek için zamanında müdahale ile obstetrik ve diabetik anne bebeklerinde oluşabilecek fetal komplikasyonların izlenmesi (örneğin, konjenital anomaliler, preeklampsi, makrozomi)

Pregestasyonel diabette genellikle her trimesterde HbA1c'yi izlenmesi gerekir ancak bazen glisemik kontrolde, özellikle glukoz ölçümünü ve diyet ayarlamasını kendisi yapan bireylerde insülin dozu ayarlaması da dahil takibin eksik veya yanlış yapılması durumunda oluşacak problemlere hızlı müdahale açısından bir ay yahut iki ay arayla HbA1c çalışılması gerekebilir. Gebelikte optimum HbA1c izlem sıklığı belirsizdir. HbA1c genellikle gebe olmayan kadınlarda yılda en az iki kez kontrol edilir, ancak eritrositlerin kinetiğinde oluşabilecek değişiklik ve yukarıda bahsettiğimiz glisemik parametrelerdeki değişikliklerin takip kaygısı nedeniyle gebelikte sıklık artabilir. ACOG önerileri, klinisyeni ilk ziyaretten başlayarak, en azından her trimesterde HbA1c'nin ölçülmesini önermektedir (138). ADA önerileri, HbA1c ölçümünün ayda bir sıklıkta gerçekleşebileceğini belirtir (139).

Gestasyonel diabette ise durum farklılık arz edebilir. Gebenin glisemik kontrolünün sağlanıp sağlanmadığına, beslenme düzenine, egzersiz yapıp yapmadığına veya farmakolojik tedavi alıp almamasına göre bir değerlendirme yapılıp takipler ve takiplerin muhtevası buna göre belirlenir. GDM'li kadınlarda özellikle diyetle regülasyon sağlanamayıp farmakolojik tedavi ihtiyacı doğan glisemik kontrolü sağlanamayan gebelerde ölü doğum riskinde artış olduğunun bildirilmesi sebebiyle White sınıf A2 GDM'li gebelerin pregestasyonel diabetli gebeler gibi görüldüğü anda gebelik ve diabet komplikasyonları açısından detaylı takibinin uygun olacağı düşünülmektedir. Bu gebeler genellikle 32. gestasyonel haftada başlayan periyodik doğum öncesi testlerden geçirilir ve mümkünse

36.gestasyonel hafta itibari ile kontroller haftada ikiye çıkarılır. Sadece beslenme düzenlemesi ile glisemik kontrol sağlanan yani White A1 GDM kategorisindeki gebelerde ise süreç diabetik olmayan gebelere benzer seyreder. Bu sebeple takiplerinde normal gebeliklerden farklı bir uygulama yapılmaması gerektiği düşünülmektedir (14, 140-143).

2.1.8. Doğum Zamanlaması ve Yönetimi

Diabet haricinde annede ya da fetusta farklı bir doğum zamanını etkileyecek durum olmadıkça; diabetli annenin glisemik kontrolü iyiyse ACOG White A1 GDM olarak tanımlanan hastaların 39-41. haftalar arasında doğumu gerçekleştirmesinin uygun olacağı görüşündedir. White A2 GDM olarak tanımladığımız hastaların ise glisemik kontrolü iyi ve ek bir durum söz konusu değil ise 39. Haftadan önce gebelik sonlandırılmamalıdır. Ancak 39 hafta ila 39 hafta 6gün içerisinde gebeliğini sonlandırmanın geç dönem intrauterin ölü fetüs riskini azaltmak için uygun olacağı düşünülmektedir. Glisemik kontrol kötü ise 37 hafta ila 38 hafta 6 gün arasında gebeliği sonlandırmak diabetin komplikasyonları açısından güvenli bir seçim olarak ifade edilir. Bunun yanı sıra bu dönemin diabetik anne bebekleri için yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından riskli bir dönem olduğu da unutulmamalıdır (144). Pregestasyonel diabette ise yaklaşım glisemik kontrol sağlanmış ve doğumun erken yapılmasını gerektirecek ek bir durum mevcut değilse 40. Haftaya kadar beklemekte zarar olmadığı yönünde olup, glisemik kontrol kötü ise 37. Gebelik haftası itibariyle gebelik sonlandırılmalıdır (83, 144). Diabetes mellituslu hastalarda makrozomi sebebiyle sezaryene yönelimi gerekli kılacak tahmini fetal ağırlığın 4500 gram ve üzeri olduğu belirtilmektedir (14).

2.1.9. Postpartum Dönem Prognoz

Pregestasyonel diabeti olan hastalarda ilk 24-48 saat içerisinde insülin gereksinimi ciddi oranda düşeceği için yakın glukoz takibi hipoglisemi açısından önem arz eder hele ki hasta sezaryen ile doğum yapmış ve oral alımı kısıtlanmış ise bu daha da ciddi bir risk halini alır. Ancak hasta vajinal doğum yapmış ve oral alım

kısıtlaması yok ise bu durumda insülin dozları üçte biri oranına düşürülmelidir. Emzirmeye bağlı kalori alımları ise gebeliğe nazaran artırılmalıdır (145-148).

Gestasyonel diabetes mellituslu kadınların çoğu doğumdan sonra normoglisemik olurlar. Ancak, sonraki gebeliklerinde gestasyonel diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu ve sonraki beş yıl boyunca aşikar diyabet için yüksek risk altındadırlar (149). Aşikar diyabetin başlayıp başlamadığını kontrol etmek için doğumdan sonra 24 ila 72 saat boyunca açlık glukoz seviyeleri takip edilmelidir. Aşikar diabet tanısı konmadığı takdirde, gestasyonel diabetli kadınların doğumdan 6-12 hafta sonra diabet açısından taranması gerekir (12, 14, 136).

2.1.10. Uzun Dönem Prognoz

Gestasyonel diabetes mellituslu kadınların üçte biri ila üçte ikisi sonraki gebeliklerinden birisinde yeniden gestasyonel diabet geçirme riski ile karşı karşıya kalır (150, 151). Geniş bir populasyonda yapılan kapsamlı bir çalışmada gestasyonel diabetli kadınların bir sonraki gebeliklerinde gestasyonel diabetes mellitus geçirme riski %41 olarak izlenmişken sağlıklı gebelerin bir sonraki gebeliğinde gestasyonel diabetes mellitus geçirme riski %4 olarak gözlenmiştir (151). Gestasyonel diabetin sonraki gebeliklerde tekrar riski; mevcut gebelikte makrozomik bebek doğurmuş olmak ve prekonsepsiyonel dönemdeki obezite mevcudiyeti ile yakın ilişkilidir (152).

Gestasyonel diabeti olan kadınların uzun dönemde metabolik sendrom, kardiyovaskuler patolojiler, inme, tip 1 ve tip 2 diabet açısından artmış riske sahip olduğu bilinmektedir (153). Gestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda kardiyovaskuler patolojilerin görülme yaşının da sağlıklı gebelere nazaran daha erken olduğu tespit edilmiştir (154, 155).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 17.01.2018 tarih ve 02 oturum kararı ve Atatürk Üniversitesi Etik Kurulunun B.30.2ATA.0.01.00/ 168 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Hastanemizde 01.01.2010 ile 31.12.2015 tarihleri arasında 22 hafta üzerinde doğum yapan pregestasyonel diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus tanılı gebeler (çalışma grubu) ile aynı dönem kliniğimizde doğumları gerçekleştirilen diabetik olmayan gebelerin (kontrol grubu) gebelik ve doğum kayıtlarını; yenidoğanların doğum bilgileri ve yenidoğan yatışı yapılanların yatışlarındaki verilerini retrospektif olarak incelemektir. Gruplar demografik özellikleri (yaş, gravide, parite, abort, ölü doğum öyküleri) obsterik sonuçları (doğumda gestasyonel hafta, doğum şekli, sezeryan ise endikasyonu, doğum kilosu, 1.dakika apgar skoru, hemoglobin düzeyleri), obsterik komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi, HELLP, pretem doğum, ıntaruterin gelişme geriliği, oligohidroamnios, polihidroamnios, makrozomi) ayrıca diabetik olan gebeler tedavi durumları HbA1c değerleri ve tokluk kan şekerleri açısından, yenidoğan sonuçları (umblikal kord kan gazı pH değerleri, yenidoğan yoğun bakım yatış varlığı, yenidoğan yoğun bakım yatışı olan bebeklerde; hipoglisemi, RDS, sarılık, hipokalsemi, polistemi, anemi, sepsis, NEC, KMP varlığı) açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar arasında istatiksel önem düzeyi için p değeri <0,05 anlamlı ve <0,001 ileri düzey anlamlı olarak alındı.

Hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihlerine (SAT) göre, eğer SAT bilinmiyor ise1. veya 2.trimester ultrason bulgularına göre, 2.trimester ultrasonları olmayan hastalarda ise mevcut ilk muayenede yaptığımız ultrason değerlendirmesine göre belirlenmiştir.

Gestasyonel diabetik hastaların tanısı 24.-28. haftalar arası yapılan 50 gr OGTT sonrası 100 gr glukoz testi ile tanıya gidilerek iki basamaklı yaklaşım ya da tek basamaklı yaklaşım ile 75 gr glukoz testi ile tanı testi yapılarak konmuştur. Hastalarda bakılan tokluk kan şeker ve HbA1c değerleri 2. trimestere ait toplanmış

olup, 2. trimester sonuçları olmayan ya da polikliniğimizde takibe 3. trimesterde gelen hastalarda ise 3. trimester değerleri alınmıştır.

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans (ANOVA) Analizi, kategorik verilerin analizinde ise ki kare testi kullanıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$, ileri anlamlılık ise $p<0,001$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda PGDM'li 55, GDM'li 160 ve kontrol grubuna ait 208 hastanın verileri retrospektif olarak çalışılarak hazırlanmıştır.

Yaş dağılımı değerlendirildiğinde PGDM grubunda yaş ortalaması 34,93 ±6,97 (minimum 21; maksimum 45) GDM grubunda yaş ortalaması 33,35 ±5,69 (minimum 18; maksimum 46) ve kontrol grubunda yaş ortalaması 33,64±6,13 (minimum 14; maksimum 46) olarak tespit edilmiştir ($p>0,05$). En yüksek yaş ortalaması PGDM olan grupta tespit edilmiştir.

Gravidalarının ortalaması değerlendirildiğinde PGDM grubunda 4,25±2,37 (minimum 1; maksimum 10) GDM grubunda 3,28±2,07 (minimum 1; maksimum 12) ve kontrol grubunda 3,72±2,29 (minimum 1; maksimum 10) olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). En yüksek gravida ortalaması PGDM olan grupta tespit edilmiştir.

Abortus sayıları değerlendirildiğinde; PGDM grubunda 0,45±1,12 (minimum 0; maksimum 11) GDM grubunda 1,04±1,69 (minimum 0; maksimum 11) ve kontrol grubunda 0,36±0,58 (minimum 0; maksimum 6) olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). En yüksek abortus oranı GDM olan grupta tespit edilmiştir.

Parite ortalamaları değerlendirildiğinde; PGDM grubunda 2,45±1,98 (minimum 0; maksimum 8) GDM grubunda 1,91±1,88 (minimum 0; maksimum 11) ve kontrol grubunda 2,14±1,91(minimum 0; maksimum 8) olarak tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Ölü doğum öyküsü değerlendirildiğinde; PGDM grubunda 0,51±1,03 (minimum 0; maksimum 4), GDM grubunda 0,15±0,52 (minimum 0; maksimum 4) ve kontrol grubunda 0,14±0,45 (minimum 0; maksimum 3) olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). En yüksek ölü doğum ortalaması PGDM olan grupta tespit edilmiştir.

Gebelik haftaları ortalaması değerlendirildiğinde PGDM grubunda 35,78±4,91 (minimum 22; maksimum 41,5) GDM grubunda 35,84±4,40 (minimum

22; maksimum 42,5) ve kontrol grubunda 36,76±2,63 (minimum 22; maksimum 42,5) olarak tespit edilmiştir. En düşük gebelik haftası ortalaması PGDM'li grupta tespit edilmiştir (p>0,05).

Doğum şekilleri açısından değerlendirildiğinde; PGDM grubundaki gebelerin 13'ü (%23,6), GDM grubundaki gebelerin 40'ı (%25) ve kontrol grubundaki gebelerin 53'ü (%25,5) vajinal doğum yapmıştır. PGDM grubundaki gebelerin 42'si (%76,4), GDM grubundaki gebelerin 120'si (%75) ve kontrol grubundaki gebelerin 155'i (%74,5) sezaryen ile doğum yapmıştır. (p>0,05) Gruplar arası doğum verileri karşılaştırması Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri ve Doğum Şekilleri

	PGDM	GDM	Kontrol	P
Anne Yaşı (ort±SD)	34,93 ±6,97	33,35±5,69	33,64±6,13	>0,05
Gravida (ort±SD)	4,25±2,37	3,28±2,07	3,72±2,29	<0,05
Parite (ort±SD)	2,45±1,98	1,91±1,88	2,14±1,91	>0,05
Abortus (ort±SD)	0,45±1,12	1,04±1,69	0,36±0,58	<0,05
Ölü Doğum (ort±SD)	0,51±1,03	0,15±0,52	0,14±0,45	<0,001
Ortalama Gebelik Haftası (ort±SD)	35,78±4,91	35,84±4,40	36,76±2,63	>0,05
Vajinal Doğum (n,%)	13 (% 23,6)	40 (% 25)	53 (% 25,5)	>0,05
Sezaryen Doğum (n,%)	42 (% 76,4)	120 (% 75)	155 (% 74,5)	

Sezaryen doğum endikasyonlarının dağılımına baktığımızda PGDM grubundaki hastaların 5'i (%11,9) mükerrer sezaryen, 10'u (%23,8) geçirilmiş sezaryen olup, GDM grubundaki hastaların 15'i (%12,5) mükerrer sezaryen, 19'u (%15,83) geçirilmiş sezaryen ve kontrol grubundaki hastaların 30'u (%19,35) mükerrer sezaryen, 28'i (%18,06) geçirilmiş sezaryen olarak izlenmiştir. Sezaryen endikasyonlarına ilişkin tablo aşağıdaki gibidir.

Tablo 6. Sezaryen Endikasyonları

Sezaryen endikasyonları (n-%)	PGDM	GDM	Kontrol
Geçirilmiş	10(%23,8)	19(%15,83)	28(%18,06)
Mükerrer	5(%11,9)	15(%12,5)	30(%19,35)
Preeklampsi	-	4(%3,34)	9(%5,8)
Eklampsi	1(%2,38)	2(%1,66)	3(%1,93)
EMR	-	4(%3,34)	2(%1,29)
Prezentasyon Anomalisi	4(%9,52)	14(%11,66)	18(%11,61)
Çoğul Gebelik	1(%2,38)	6(%5)	7(%4,51)
Fetal Distress	3(%7,14)	16(%13,33)	15(%9,67)
Plasenta Previa	-	-	6(%3,87)
İri Fetus	13(%30,9)	15(%12,5)	5(%3,22)
IUGR	-	-	2(%1,29)
BPU	3(%7,14)	12(%10)	8(%5,16)
İDE	-	5(%4,16)	4(%2,58)
HELLP	1(%2,38)	2(%1,66)	3(%1,93)
Plasenta Dekolmanı	1(%2,38)	3(%2,5)	1(%0,64)
Fetal Anomali	-	-	2(%1,29)
Diğer (maternal lomber kitle, vajinismus, kordon dolanması, kötü obstetrik öykü ..vb)	-	3(%2,5)	3(%1,93)

Bebeklerin doğum kilolarını gruplar arası değerlendirdiğimizde; PGDM'li hastaların bebeklerinin doğum kilosu ortalaması 3339,55±953,49 gr, GDM'li hastaların bebeklerinin 3091,88±769,57 gr iken kontrol grubundaki hastaların bebeklerinin 2657,55±781,63 gr olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu hastaları; 1500 gr altında yenidoğanı olanları çok düşük doğum ağırlıklı, 1500-2499 gr arasında yer alanlarını düşük doğum ağırlıklı, 2500-3999 gr arasında yer alanlarını normal doğum ağırlıklı, 4000-4499 gr arasında olanları 1. Derece makrozomik, 4500-4999 gr arasında olanları 2. derece makrozomik, 5000 gr ve üzeri olanlar 3.derece makrozomik olarak değerlendirildi.

PGDM'si olan hastaların 5'i (%9,1) çok düşük doğum ağırlıklı, 4'ü (%7,3) düşük doğum ağırlıklı, 31'i (%56,4) normal doğum ağırlıklı, 11'i (%20) 1.derece makrozomik, 4'ü (%7,3) 2. derece makrozomik olup 3.derece makrozomik yenidoğan tespit edilmemiştir. GDM'si olan hastaların 6'sı (%3,8) çok düşük doğum ağırlıklı, 27'si (%16,9) düşük doğum ağırlıklı, 111'i (%69,4) normal doğum ağırlıklı, 12'si (%7,5) 1.derece makrozomik, 4'ü (%2,5) 2.derece makrozomik olup 3.derece makrozomik yenidoğan tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda olan hastaların 9'u (%4,3) çok düşük doğum ağırlıklı, 25'i (%12) düşük doğum ağırlıklı, 170'i (%81,8) normal doğum ağırlıklı, 4'ü (%1,9) 1.derece makrozomik olup 2. ve 3.derece makrozomik yenidoğan tespit edilmemiştir. Makrozomik bebek doğumu açısından en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değerler PGDM'li grupta tespit edilmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebek görülme riski de PGDM'li grupta daha yüksektir. Bebeklerin doğum ağırlıklarının dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Bebeklerin Doğum Ağırlıkları

Kilo(gr)	PGDM	GDM	Kontrol	P
1499 ve altı	5 (%9,1)	6 (%3,8)	9 (%4,3)	>0,05
1500-2499	4 (%7,3)	27 (%16,9)	25 (%12)	>0,05
2500-3999	31 (%56,4)	111 (%69,4)	170 (%81,8)	>0,05
4000-4499	11 (%20)	12 (%7,5)	4 (%1,9)	<0,001
4500 ve üzeri	4 (%7,3)	4 (%2,5)	-	<0,05

Doğum haftalarına göre 33 hafta 6 gün ve altında olanlar erken preterm doğum, 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arası geç preterm doğum ve 37 hafta üzeri term doğum olarak sınflandırılarak değerlendirildiğinde; PGDM'li grupta 9 (%16,36) hastanın erken preterm doğum, 16 (%29,08) hastanın geç preterm doğum ve 30 (%54,56) hastanın ise term doğum yaptığı görülmüştür. GDM'li grupta 26 (%16,25) hastanın erken preterm doğum, 45 (%28,12) hastanın geç preterm doğum ve 89 (%55,62) hastanın ise term doğum yaptığı görülmüştür. Kontrol grubunda ise 26 (%12,5) hastanın erken preterm doğum, 29 (%13,94) hastanın geç preterm doğum ve 153 (%73,55) hastanın ise term doğum yaptığı görülmüştür. Hem erken preterm doğum hem de geç preterm doğum oranları açısından en yüksek değer PGDM'li

grupta gözlenmiştir. Gruplar arası doğum haftası dağılımlarını gösteren tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 8. Doğum Hafta Dağılımları

	PGDM	GDM	Kontrol	P
Erken Preterm Doğum	9 (%16,36)	26 (%16,25)	26 (%12,5)	>0,05
Geç Preterm Doğum	16 (%29,08)	45 (%28,12)	29 (%13,94)	<0,05
Term Doğum	30 (%54,56)	89 (%55,62)	153 (%73,55)	<0,05

İntrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR); PGDM'li grupta 3 (%5,5) hastada, GDM'li 13 (%8,1) hastada ve kontrol grubundaki 30 (%14,4) hastada görülmüştür. IUGR, PGDM'li grupta GDM'li gruba göre daha az tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlı fark çıkmamıştır (p>0,05).

Preeklampsi gelişimi; PGDM'li grupta 11 (%20) hastada GDM'li 43 (%26,9) hastada ve kontrol grubundaki 43 (%20,7) hastada görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Eklampsi gelişimi açısından ise; PGDM'li grupta 1 (%1,8) hastada GDM'li 3 (%1,9) hastada ve kontrol grubundaki 4 (%1,9) hastada eklampsi tespit edilmiştir (p>0,05). HELLP açısından değerlendirildiğinde; PGDM'li grupta 2 (%3,6) hastada, GDM'li 10 (%6,3) hastada ve kontrol grubundaki 6 (%2,9) hastada HELLP görülmüştür (p>0,05). Konjenital anomaliler ise; PGDM'li grupta 4 (%7,2) hasta, GDM'li 10 (%6,3) ve kontrol grubundaki 5 (%2,4) hastada tespit edilmiştir (p>0,05). Tablo 9'da hastalarda gelişen gestasyonel komplikasyonlar gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda Gelişen Gestasyonel Komplikasyonlar

	PGDM	GDM	Kontrol	P
IUGR	3 (%5,5)	13(%8,1)	30(%14,4)	>0,05
Preeklampsi	11(%20)	43(%26,9)	43(%20,7)	>0,05
Eklampsi	1(%1,8)	3(%1,9)	3(%1,4)	>0,05
HELLP	2(%3,6)	10(%6,3)	6(%2,9)	>0,05
Konjenital anomali	4(%7,2)	10(%6,3)	5(%2,4)	>0,05

Tespit edilen konjenital anomaliler; PGDM grubunda 1 bebekte kardiak problemin eşlik ettiği down sendromu, 1 bebekte persiste atrial septal defekt (ASD), 1 bebekte hidrosefali ve 1 bebekte hidronefroz mevcutken, GDM olan grupta 1 bebekte gastrointestinal patolojinin eşlik ettiği down sendromu, 1 bebekte sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliği, 2 bebekte interatrial septum, 2 bebekte perikardial effüzyonun eşlik ettiği sol ventrikül hipertrofisi, 1 bebekte Ebstein anomalisi, 1 bebekte Fallot tetrolojisi ve PDA, 1 bebekte persiste VSD izlenmiş olup 1 bebekte ise konjenital hidronefroz tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 1 bebekte anensefali, 1 bebekte gatroşizis, 1 bebekte hidrosefali ve hidronefroz, 1 bebekte ambiqus genitalya, 1 bebekte PDA-ASD ve Aort Darlığı ve 1 bebekte interatrial septum ve kolon tümörü ile beraber dev over kisti izlenmiştir.

Perinatal mortalite değerlendirildiğinde; PGDM'li grubun 7'sinde (%12,7), GDM'li grubun 14'ünde (%8,75) ve kontrol grubunun ise 17'sinde (%8,2) olarak izlenmiştir. Gruplar arası istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Erken membran rüptürü (EMR) açısından değerlendirdiğimizde PGDM'li grupta EMR izlenmedi. GDM'li grubun 26'sında (%16,3), kontrol grubunun 16'sında (%7,7) EMR izlendi. Gruplar arasında EMR yönünden istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). EMR en çok GDM'li grupta görülmüştür.

Oligohidroamnios ve anhidroamnios açısından değerlendirildiğinde; PGDM'li grubun 3'ünde (%5,5), GDM'li grubun 28'inde (%17,5) ve kontrol grubunun 35'inde (%16,8) oilgohidroamnios ya da anhidroamnios izlendi ($p>0,05$). PGDM'lilerin 5'inde (%9,1), GDM'lilerin 14'ünde (%8,8) ve kontrol grubunun 6'sında (%2,9) polihidroamnios izlendi ($p<0,05$). EMR ve amnion mayii miktarlarının dağılımı tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. EMR ve Amnion Mayii Durumları

	PGDM	GDM	Kontrol	P
EMR (sayı-%)	-	26 (%16,3)	16 (%7,7)	<0,05
Amnion Mayii (n-%)				
Normal Amnion Mayii	47 (%85,5)	118 (%73,8)	167 (%80.3)	>0,05
Oligohidroamnios	3 (%5,5)	28 (%17,5)	35 (%16,8)	>0,05
Polihidroamnios	5 (%9,1)	14 (%8,8)	6 (%2,9)	<0,05

Doğum öncesi, doğum sonrası hemoglobin değerleri ve doğum esnasında yaşanan kan kaybı miktarı açısından değerlendirildiğinde; PGDM'li grubun doğum öncesi hemoglobin ortalaması 12,75±1,43 g/dL (minimum:8,8 g/dL maksimum:15,3 g/dL) doğum sonrası hemoglobin ortalaması 11,26±1,47 g/dL (minimum: 8 g/dL maksimum: 13,9 g/dL) kan kaybı 1,49±0,85 g/dL (minimum: 0,3 g/dL maksimum: 0,3 g/dL), GDM'li grubun doğum öncesi hemoglobin ortalaması 12,78±1,25 g/dL (minimum: 9,8 g/dL maksimum: 15,7 g/dL) doğum sonrası hemoglobin ortalaması 11,32±1,43 g/dL (minimum: 7,6 g/dL maksimum: 15,2 g/dL) kan kaybı 1,46±0,97 g/dL (minimum: 0,5 g/dL maksimum: 5,3 g/dL) ve kontrol grubunun doğum öncesi hemoglobin ortalaması 12,69±1,59 g/dL (minimum: 7,8 g/dL maksimum: 18 g/dL) doğum sonrası hemoglobin ortalaması 11,19±1,46 g/dL (minimum: 7,4 g/dL maksimum: 14,6 g/dL) kan kaybı 1,5±1,08 g/dL (minimum:1,1 g/dL maksimum: 6,6 g/dL) olarak izlendi. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştur (p>0,05). Grupların doğum öncesi, sonrası ve kan kaybına ilişkin değerleri tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Doğum öncesi, Doğum Sonrası Hemoglobin Değerleri ve Kan Kaybı Miktarları

	PGDM	GDM	Kontrol	P
Doğum Öncesi Hemoglobin g/dL	12,75±1,43	12,78±1,25	12,69±1,59	>0,05
Doğum Sonrası Hemoglobin g/dL	11,26±1,47	11,32±1,43	11,19±1,46	>0,05
Kan kaybı g/dL	1,49±0,85	1,46±0,97	1,50±1,08	>0,05

Pregestasyonel diabetes mellitus hastalarını; Tip 1 ve Tip 2 diabetes melitus olarak ayırdığımızda gestasyonel diabetes mellitus ile beraber oluşan üç grup hasta

HbA1c ve tokluk şeker değerleri açısından değerlendirildi. Tip 1 diabetli hastalarda HbA1c değerlerinin ortalaması 7,40±1,74 olarak tespit edildi. Bu grupta HbA1C değerine ulaşılabilen 15 hastanın 9'unun (%60) HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olduğu gözlendi. Tip 2 diabetli hastalarda ise ortalama 7,53±1,70 olarak tespit edildi. Bu grupta HbA1c değerine ulaşılabilen 32 hastanın 24'ünün (%75) HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olduğu gözlendi. GDM'li hastaların HbA1c ortalaması 6,44±1,37 olarak tespit edilmiş olup HbA1c değerine ulaşılabilen 93 hastanın 37'sinin (%39,8) HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olduğu görüldü. HbA1c değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). HbA1c değerleri üç grup arasında 6,5 ve üzerinde olanlar açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). HbA1c değerleri Tip 2 diabetik grupta daha yüksek bulunmakla beraber PGDM olan hastalar genel olarak GDM'li hastalara göre daha yüksek HbA1c değerlerine sahiptir.

Hastalara tokluk şeker ortalamaları açısından bakıldığında tip 1 diabetli hastaların ortalaması 151,85±38,52 mg/dl iken tip 2 diabetli hastaların ortalaması 187,03±57,57 mg/dL ve GDM'li hastaların ortalaması 147,21±41,90 olarak tespit edildi ($p<0,001$). Tip 2 diabetli hastalarda tokluk kan şeker değerleri diğer gruplardan daha yüksek tespit edilmiştir. Grupların HbA1c ve tokluk kan şekeri ortalamaları ile HbA1c değerlerinin sınıflandırmaları Tablo 12'de verilmiştir.

	Tip 1 DM	Tip 2 DM	GDM	P
HbA1c (ort±SD)	7,40±1,74	7,53±1,70	6,44±1,37	<0,05
HbA1c<6,5 (n-%)	6(%40)	8(%25)	56(%60,2)	<0,05
HbA1c≥6,5 (n-%)	9(%60)	24(%75)	37(%39,8)	
Tokluk Kan Şekeri (mg/dL)	151,85±38,52	187,03±57,57	147,21±41,90	<0,001

Tablo 12. HbA1c-Tokluk Kan Şekeri Ortalamaları ile HbA1c Sınıflandırması

Diabetik gebeler aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde; Tip 1 diabetli hastalardan 3'ü (%16,7) insülin ve diyet almamakta olup kontrolsüz olarak nitelendirdiğimiz grupta yer almaktadır. 15'i (%83,3) ise insülin tedavisi ve diyet

almaktadır. Tip 2 diabetli hastalardan 9'u (%24,3) kontrolsüz, 1'i (%2,7) sadece diyet, 27'si (%73) diyet ve insülin tedavisini beraber almaktadır. GDM'li hastalardan 40'ı (%25) kontrolsüz, 74'ü (%46,3) sadece diyet, 46'sı (%28,7) diyet ve insülin tedavisini beraber almaktadır. Kan şeker regülasyonu; GDM'li hastalarda en sık diyet ile sağlanırken, Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda ise insülin ve diyet tedavisi ile sağlanmaktadır. Hastaların tedavi durumları Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13. Diabetik Gebelerin Tedavi Alma Durumları

	Tip 1	Tip 2	GDM	P
Kontrolsüz	3(%16,7)	9(%24,3)	40(%25)	>0,05
Diyet	-	1(%2,7)	74(%46,3)	<0,001
Diyet ve insülin	15(%83,3)	27(%73)	46(%28,7)	<0,001

Yenidoğan 1.dk apgar skorları karşılaştırıldığında PGDM'li grupta ortalama 8,06±1,06 tespit edilirken GDM'li grupta ortalama 7,83±1,11 ve kontrol grubunda ortalama 8,09±1,02 olarak tespit edilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. En düşük apgar skoru ortalaması ise PGDM grubunda tespit edilmiştir.

Umblikal kord kan gazı değerlerine bakıldığında; PGDM olan grupta umblikal arter kan gazı değerlerine ulaşılabilen toplam 40 kişinin ortalama umblikal arter kan pH değeri 7,28±0,13 (minimum:6,8 maksimum:7,43), GDM olan grupta umblikal arter kan gazı değerine ulaşılabilen 119 kişinin ortalama umblikal arter kan pH değeri 7,30±0,08 (minimum:6,82 maksimum:7,45) ve Kontrol grubunda umblikal arter kan gazı değerine ulaşılabilen 144 kişinin ortalama umblikal arter kan pH değeri 7,32±0,06 (minimum:7,1 maksimum:7,47) olarak tespit edilmiş olup PGDM'li grupta 2(%5) bebeğin, GDM'li grupta 3(%3,35) bebeğin ve kontrol grubunda 2(%1,4) bebeğin umblikal kord kan gazı pH değeri 7,1'den küçük olup asfiksi lehine değerlendirilmiştir. Tablo 14'de 3 grubun 1.dakika apgar skorları ve umblikal arter kan gazı pH değerleri gösterilmiştir.

Tablo 14. 1.Dakika Apgar Skorları ve Umblikal Arter Kan Gazı pH Değerleri

	PGDM	GDM	Kontrol	P
1.Dakika Apgar Skoru (Ort±SD)	8,06±1,06	7,83±1,11	8,09±1,02	>0,05
Umblikal Kord Kan Gazı pH Değeri (Ort±SD)	7,28±0,13	7,30±0,08	7,32±0,06	>0,05
Umblikal Kord Kan Gazı pH<7,1 (n-%)	2 (%5)	3 (%3,35)	2 (%1,4)	>0,05

YDYB yatış oranlarını değerlendirdiğimizde; PGDM'li grupta toplam 20 (% 41,7) yenidoğan yoğun bakım yatışının 4'ü (% 7,4) sarılık, 9'u (% 18,8) RDS, 15'i (% 27,8) hipoglisemi, 4'ü (% 7,4) hipokalsemi, 1'i(% 1,9) polistemi, 1'i (% 1,9) KMP nedeniyle gerçekleştirilmiştir. GDM olan grupta ise toplam 48 (% 30) YDYB yatışının 3'ü (% 1,9) sepsis, 7'si (% 4,4) sarılık, 30'u (% 18,8) RDS, 19'u (% 11,9) hipoglisemi, 5'i (% 3,1) hipokalsemi, 2'si (% 1,3) anemi, 1'i (% 0,6) NEC, 7'si (% 4,4) KMP nedeniyle gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunda ise toplam 44 (% 23) yenidoğana YDYB yatışı yapılmış olup bunun 6'sı (% 3,1) sepsis, 15'i (% 7,7) sarılık, 31'i (% 16) RDS, 2'si (% 1) hipoglisemi, 1'i (% 0,5) hipokalsemi, 2'si (% 1,3), 4'ü (% 2,1) KMP nedeniyle gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). En çok YDYB yatış oranı PGDM'li grupta görülmüştür.

Ayrıca GDM grubuna dahil olan 1 hastanın hipoglisemi nedeniyle YDYB yatışı olan yenidoğanında insülinoma tespit edilmiştir. Gruplar arası YDYB yatış sayıları ve yatış sebepleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. YDYB Yatış Sayıları ve YDYB Yatış Sebepleri

	PGDM	GDM	Kontrol	P
YDYB Yatışı(n-%)	20(%41,7)	48(%30)	44(%23)	<0,05
Sepsis (n-%)	-	3(%1,9)	6(%3,1)	>0,05
Sarılık (n-%)	4(%7,4)	7(%4,4)	15(%7,7)	>0,05
RDS (n-%)	9(%18,8)	30(%18,8)	8(%4,2)	<0,001
Hipoglisemi(n-%)	15(%27,8)	19(%11,9)	2(%1)	<0,001
Hipokalsemi(n-%)	4(%7,4)	5(%3,1)	1(%0,5)	<0,05
Polistemi (n-%)	1(%1,9)	-	-	<0,05
Anemi (n-%)	-	2(%1,3)	-	>0,05
NEC (n-%)	-	1(%0,6)	-	>0,05
KMP (n-%)	1(%1,9)	7(%4,4)	4(%2,1)	>0,05

Pregestasyonel diabetes mellitus hastalarını; Tip 1 ve Tip 2 diabetes melitus olarak ayırdığımızda gestasyonel diabetes mellitus ile beraber oluşan üç grup hastanın HbA1c değerlerinin 6,5 ve üzerinde tespit edilenlerin bebeklerinin yenidoğan doğan yoğun bakım yatış durumlarına bakacak olursak; Tip 1 DM'li gruptaki 9 (%81.8), Tip 2 DM'li gruptaki 11 (%91,7) ve GDM'li gruptaki 29 (%67,4) bebeğin yenidoğan yoğun bakım yatışı yaptığı ve bu bebeklerin annelerinin HbA1c değerlerinin 6,5 ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Üç grup için de HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olması yenidoğan yoğun bakım yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Bu sonuçlar Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. HbA1c değerlerine göre YDYB Yatış Yüzdeleri

	Tip 1	Tip 2	GDM
HbA1c<6,5 olup YDYB yatışları (n-%)	3 (%27,2)	1 (%8,3)	14 (%32,6)
HbA1c≥6,5 olup YDYB yatışları (n-%)	9 (%81,8)	11 (%91,7)	29 (%67,4)
P	<0,05	<0,05	<0,05

5. TARTIŞMA

Dünyada beslenme şekillerindeki değişiklikle beraber artan obezite diabet sıklığında da hızlı bir artışa neden olmuştur. Bu artış diabetle komplike gebeliklerin de artışını beraberinde getirmiştir. Maternal ve fetal morbiditeyi etkileyebilmesi nedeniyle diabet önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Pregestasyonel diabet için prekonsepsiyonel dönemde danışma almak; gestasyonel diabet için ise taramalarla tanı koyarak ve gerekli tedaviyi düzenleyerek fetusta ortaya çıkabilecek makrozomi, konjenital anomali, gelişme geriliği gibi durumlar ve sezaryen sıklığında gözlenen belirgin artış azaltılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde ortaya çıkan hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar büyük ölçüde önlenip, maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Hastanemizde Ocak 2010- Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilip doğumları gerçekleştirilen diabetli 215 ve diabeti olmayan 208 adet hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenerek maternal karakteristikler ile maternal perinatal sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda toplam 55 tane PGDM, 160 tane GDM tanısı konmuş olan hasta ve 208 tane diabetik olmayan polikliniğimizde takip edilip doğumları gerçekleştirilen gebe yer almaktadır.

Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalıştay Konferansı verilerine göre GDM taraması için 25 yaş üzerindekilere seçici tarama yapılması önerilmektedir (12). Çalışmamızda yaş ortalamaları PGDM'li grupta 34,93 iken GDM'li grupta 33,35 ve kontrol grubunda 33,64 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın yaş ortalamasının 25'in üzerinde olması bu sonucu desteklemektedir (12). Matta-coelho ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da GDM'de yaş ortalaması 33,2 olarak tespit edilmiştir (156). Al-Nemri ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'de yaş ortalaması 35,6 iken GDM'de 32,68 olarak tespit edilmiştir (10). Bu çalışmada da PGDM'de daha yüksek yaş ortalamaları tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil olan gebelerin abortus hikayelerini araştırdığımızda; PGDM grubunda 0,45 olan abort ortalaması; GDM grubunda 1,04 iken kontrol

grubunda 0,36 olarak tespit edilmiştir. Al-Nemri ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada GDM tanılı gebelerde abortus ortalaması 1.03 iken PGDM tanılı gebelerde bu oran 0.72 olarak tespit edilmiştir (10). Tennant ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kontrol grubunda 0,2 olan abort ortalaması PGDM'lilerde 0.32 olarak tespit edilmiştir (157). Lee ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde ise GDM'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmekle beraber GDM'lilerde abortus ortalaması 2,25 olarak tespit edilmiştir (158). Çalışmamızda en yüksek abortus ortalaması GDM tanılı gebelerde görülmekte olup istatistiksel anlamlılık izlenmiştir.

Doğum şekillerine bakıldığında, çalışmamızda sezaryen ile doğum sıklığının PGDM'de %76,4; GDM'de %75; kontrol grubunda ise %74,5 olduğu tespit edilmiş olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kumari ve ark.'nın çalışmasında %50 olarak tespit edilmiştir (10, 159). Abell ve ark.'nın yapmış olduğu ilk çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda sezaryen oranları %62 olarak ikinci çalışmada ise Tip 2 DM'li hastalarda %53,6 olarak tespit edilmiştir (160, 161). Çalışmamızda sezaryan oranları literatüre göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Kliniğimiz; bölgemizde bulunan 13 ilden gelen komplike gebe hastaya ve diabete ek olarak gebelik için risk faktörü sayılabilecek bir çok tıbbi durumu bünyesinde barındıran gebeye hizmet vermekte olup genellikle riskli gebe popülasyonundaki hastaların doğumu gerçekleştirilmektedir. Bu sebeplerle sezaryen oranlarımızın literatüre nazaran yüksek tespit edildiği düşünülmektedir.

PGDM'li grupta EMR olan hasta bulunmamakla beraber GDM'li grupta %16,3 oranında EMR'li hasta mevcuttur. Kontrol grubunda ise bu oran %7,7'dir. Nayak ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma da bizim çalışmamızla paralellik arz edecek şekilde GDM'li hastalarda EMR diabetik olmayan popülasyona göre daha sık izlenmiştir (162). Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada GDM'lilerde EMR %22,6 iken kontrol grubunda %11,5 olarak tespit edilmiş istatisiksel olarak anlamlılık izlenmiştir (163).

İntrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR); PGDM'li grupta %5,5 oranında, GDM'lilerde %8,1 ve kontrol grubunda %14,4 görülmüştür ve istatistiksel anlamlılık

tespit edilmemiştir. Al-Nemri ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada PGDM'li grupta %6,6 olan IUGR oranı GDM'li grupta %13,9 olarak tespit edilmiş olup verilerimiz ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (10). Liu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise IUGR için bağımsız risk faktörleri değerlendirildiğinde GDM'lilerde IUGR oranı %4,3 olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir (164). Mohammad ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise GDM'lerde %16,7 olan IUGR oranı kontrol grubunda %3,9 olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel anlamlı sonuçlar alınmıştır (165). Ancak kliniğimizde gözlenen kontrol grubundaki yüksek IUGR oranlarını takip ettiğimiz kontrol grubu gebelerinini diabet olmasa dahi uteroplasental yetmezlik ve neticede IUGR oluşturacak çeşitli hastalıkları barındırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Üç grup arasında preeklampsi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamakla birlikte %26,9 ile GDM'li hastalarda daha yüksek oranlarda preeklampsi gözlenmektedir. Bodmer-Roy ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada GDM hastalarında %6,5 ile kontrol grubunda gözlenen %2,7'lik preeklampsi oranına göre daha yüksek oranlarda preeklampsi tespit edilmiştir (166). Norgaard ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'lilerde %8 oranında preeklampsi izlenmiştir (167). Bartsch ve ark.'nın yaptığı çalışmada PGDM'lilerde %11 olarak tespit edilmiştir (168). Billionet ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise Tip 1 DM'de %9,6, Tip 2 DM'de %6,4, GDM'de %2,6 ve kontrol grubunda %1,6 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda makrozomi oranı PGDM'de %27,3, GDM'de %10 ve kontrol grubunda ise %1,9 olarak bulunmuştur. Makrozomi en yüksek oranda PGDM'li annelerin bebeklerinde görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Billionet ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada makrozomi oranı GDM'li grupta %15,7 iken PGDM'li grupta %34,87 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlılık olduğu bildirilmiştir (169). Yu ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada da PGDM olan gebelerde makrozomi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık teşkil etmiştir (170). Lee ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde ise GDM'lilerde oran %9,28 iken kontrol grubunda %3,39 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlılık izlenmiştir (158). Groof ve ark.'nın yapmış

olduğu çalışmada GDM'lilerde %16,7 olan oran kontrol grubunda %6,8 olarak tespit edilmiştir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlenmiştir (171).

Maternal diabet konjenital malformasyonlar için bilinen bir risk faktörüdür. Maternal hiperglisemi ise nonspesifik bir teratojendir. Sıkı metabolik kontrole rağmen, diabetik olmayan gebeliklerle karşılaştırıldığında konjenital malformasyon riski maternal diabetli hastalarda oldukça fazladır. Hamileliğin erken döneminde maternal hiperglisemi ile konjenital malformasyon riski arasında aşikar bir ilişki görünmektedir (51). Çalışmamızda konjenital anomali oranları, PGDM'li grupta %7,2 iken GDM'li grupta %6,3 ve kontrol grubundaki %2,4 olarak görülmüştür. Çalışmamızda da konjenital anomali oranları PGDM'li grupta daha yüksek olarak izlenmiştir ancak istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Al-Nemri ve ark.'nın yaptığı çalışmada, GDM grubunda konjenital anomali oranı %9 iken PGDM'de bu oran %15,5 şeklinde tespit edilmiştir (10). Lee ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde ise GDM'lilerde oran %4,88 iken kontrol grubunda %1,53 olarak izlenmiştir (158). Bayerline ve ark.'nın yapmış olduğu 21 yıllık çalışmada yedi yıllık periyodlarla aynı bölgede konjenital malformasyonlar incelenmiş ve GDM'lilerde %2,31 ile %2,6 arası, kontrol grubunda ise %1,57 ile %1,55 arasında değişiklik izlenmiş olup 21 yıllık süreçte diabete bağlı konjenital malformasyonlarda gerileme izlenmemiştir. Bu oranlar aynı zamanda istatistiksel olarak ise anlamlılık göstermemektedir (172). Xie ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde PGDM'li hastalarda GDM'li hastalara göre daha sık konjenital anomali görülmekle beraber istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir (173). Hem PGDM'li hem GDM'li grupta izlenen yüksek HbA1c düzeyleri hastaların tedavi uyumlarındaki aksamayı göstermekte ve konjenital anomali riskini de doğru orantılı olarak artırmaktadır. Bu durum literatüre göre daha yüksek oranlarda karşımıza çıkan sonuçlarımızı açıklamaktadır. Ayrıca kliniğimizde şimdiye kadar GDM'li gebeleri değerlendirecek benzer bir çalışma olmamakla beraber ilerleyen yıllarda yapılacak olan yeni çalışmalarla kliniğimizin diabete yaklaşımındaki gelişmeler ile komplikasyonlardaki gerileme oranları da değerlendirilebilecektir.

Diabetin en korkulan komplikasyonu perinatal mortalite olup, özellikle ileri gestasyonel haftalarda ani intrauterin gebelik kaybı ile karşımıza çıkabilmektedir.

Çalışmamızda PGDM'li grupta %12,7 olan perinatal mortalite oranı, GDM'li grupta %8,75 ve kontrol grubunda ise %8,2 olarak izlenmiştir. Gruplar arası istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Yu ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli çalışmada en yüksek perinatal mortalite oranları PGDM'li gebelerde bunların içerisinde ise tip 1 DM'lilerde daha sık tespit edilmiştir (170). Billionet ve ark.'nın yapmış olduğu geniş bir popülasyonu kapsayan çalışmasında ise kontrol grubunda %0,6 iken PGDM'de %1,91 ve GDM'de %0,5 olarak perinatal mortalite tespit edilmiştir (169). Xie ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde de PGDM'lilerde GDM'lilere nazaran daha fazla perinatal mortalite görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir (173). Wong ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'li hastalarda görülen perinatal mortalite oranı %10,55 olarak izlenmiştir (174). Kliniğimizin perinatal mortalite oranlarının literatüre göre daha yüksek seyretmesinin ve bu seyri esnasında PGDM'li grupta en yüksek düzeyleri görmemizin HbA1c değerlerinden de anlaşılacağı üzere glisemik kontrolün zayıf olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PGDM'li grupta %9,1 olan polihidroamnios yüzdesini; GDM'li grupta %8,8 ve kontrol grubununda %2 olarak tespit ettik ($p<0,05$). Abu-Heija ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'li grupta %6,8 olarak gözlenen polihidroamnios yüzdesi GDM'li grupta %4,9 olarak gözlendi. En yüksek polihidroamnios yüzdesine çalışmamızda da olduğu gibi PGDM'li grupta rastlanmıştır (175). Dashe ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada diabetik gebeler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamıza dahil olan gebeleri preterm doğum açısından değerlendirdiğimizde; PGDM'li grupta %16,36'sının, GDM'li grupta %16,25'inin ve kontrol grubunda %12,5'inin erken preterm doğum yaptığı tespit edildi. PGDM'li grupta %29,08'inin GDM'li grupta %28,12'sinin ve kontrol grubundan %13,94'ünün geç preterm doğum yaptığı tespit edilmiştir. PGDM'li grupta %54,56'sının, GDM'li grupta %55,62'sinin ve kontrol grubunda ise %73,55'inin ise term doğum yaptığı görülmüştür. Alessi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'li hastalarda erken preterm doğum yüzdesi %10,45 iken geç preterm doğum yüzdesi %32,72 olarak

tespit edilmiş (176). Persson ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise PGDM'li grupta hem erken preterm doğum hem geç preterm doğum yüzdesi; GDM'li grup ve kontrol grubundan daha yüksek oranda tespit edilmiştir (177). Çalışmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda yer alan pregestasyonel diabetik hastalar Tip 1 DM ve Tip 2 DM olarak iki gruba ayrılıp GDM ile beraber üç grubun HbA1c değerleri değerlendirilecek olursa HbA1c≥6,5 olan hastaların oranı; Tip 1 DM'li grupta %53,3 iken Tip 2 DM'li grupta %75 ve GDM'li grupta %39,8 olarak tespit edilmiştir. Helen R. Murphy ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada bu oranın; Tip 1 DM'de %60 ve Tip 2 DM'de %24 olduğu görülmüştür (178). Bölgemizde PGDM'li hastaların diabetik kontrolleri açısından prekonsepsiyonel dönemde uyumsuzluklarının daha fazla olmasının özellikle Tip 2 DM'li gebelerde HbA1c oranlarının daha yüksek çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda GDM'li hastaların HbA1c ortalaması <6,5 olarak tespit edilmiş olup Immanuel ve ark.'nın yapmış olduğu sistematik derleme çalışmasında gözlenen GDM'li hastalarda <6,5 olan HbA1c ortalaması ile uyumluluk göstermektedir (179).

Çalışmamıza dahil olan hastaların bebeklerinin yenidoğan yoğun bakım (YDYB) yatışlarını değerlendirdiğimizde; PGDM'li gruptaki anne bebeklerinin %41,7'sine, GDM olanların %30'una ve kontrol grubunda ise %23'üne YDYB yatışı yapılmıştır. Al-Nemri ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada YDYB yatışı yapılan bebekler PGDM'li grupta %31 iken GDM'li grupta bu oran %20,9 olarak tespit edilmiş olup çalışmamızla paralellik gösterir şekilde PGDM'li hastaların bebekleri daha yüksek oranda YDYB yatışı yapmıştır (10). Yu ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde PGDM'li hastaların YDYB yatış oranlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir (170).

Bebekleri hipoglisemi gelişimi açısından değerlendirdiğimizde; PGDM'li grupta %27,8 iken GDM'li grupta %11,9 ve kontrol grubunda %1 oranında hipoglisemi izlendi. Alessi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PGDM'li gruptaki anne bebeklerinde %19,54 hipoglisemi izlenmiştir (176). Al-Nemri ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipoglisemili bebek oranı PGDM'li grupta %17,7 iken GDM'li

grupta %10,7 olarak tespit edilmiştir (10). Kumari ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hipoglisemili bebek oranı GDM'li grupta %20,6 iken kontrol grubunda %5,2 olarak izlenmiştir (159). Yu ve ark.'nın yapmış olduğu meta analizde PGDM'li hastaların bebekleri ile kontrol grubundakiler arasındaki fark hipoglisemi ve RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde izlenmiştir (170). Abell ve arkadaşlarının yapmış olduğu birinci çalışmada Tip 1 DM'li hastaların YDYB yatış oranları %11 olup kontrol grubunun %2,7 olarak izlenmiştir (160). İkinci çalışmalarında ise Tip 2 DM'li hastalarda %7,4 iken kontrol grubunda %2,7 olarak izlenmiştir (161). Abell ve ark.'nın yapmış olduğu iki çalışmanın yapılmış olduğu klinikte multidisipliner bir yaklaşım ile erken gebelik haftasından itibaren takipleri düzenli yapılan gebeler seçilmiştir.

Immanuel ve ark.'nın yapmış olduğu sistematik derlemede; erken başlangıçlı GDM'de perinatal komplikasyonların geç başlangıçlı GDM'deki kadar net bir şekilde yüksek HbA1c düzeyleri ile ilişkili değildir (179). Çalışmamızda HbA1c değerleri 2. ya da 3.trimesterde bakılan HbA1c düzeylerini kapsamaktadır. HbA1c değeri için sınır değer 6,5 alındığında hem Tip 1 DM'li hem Tip 2 DM'li hem de GDM'li anne bebeklerinde YDYB yatışlarının istatistiksel anlamlılık göstermesi ($p<0,05$) ve GDM'li grupta HbA1c≥6,5 olanlarının YDYB yatış oranının %67,4 oluşu ile Immanuel ve ark.'nın sistematik derlemesi ile uyumluluk göstermektedir (179).

Yenidoğanların 1.dk APGAR skorları açısından değerlendirildiğinde; PGDM'li anne bebeklerinde 8,06 iken GDM'li anne bebeklerinde 7,83 ve kontrol grubunda ise 8,09 olarak tespit edilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. ($p>0,05$) Kumari ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise GDM grubunda yer alan anne bebeklerinin 1.dk APGAR 8,08 iken kontrol grubunda 8,07 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızla uyumluluk göstermiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların umblikal kord kan gazı pH değerleri karşılaştırıldığında; PGDM'li grupta bebeklerin %5'i, GDM'li grupta %3,35'i ve kontrol grubunda %1,4'ü umblikal kord kan gazı pH değeri 7,1'den küçük olup asfiksi lehine değerlendirilmiştir. Bayerlein ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada

PGDM'li grubun %1,72'sinde, GDM'li grubun %2,96'sında ve kontrol grubunun %1,91'inde umblikal kord kan gazı pH değeri 7,1'den küçük olup asfiksi lehine değerlendirilmiştir (180). Literatürde görüldüğü gibi çalışmamızda da en yüksek oranlar PGDM'li grupta izlenmiştir.

Diabetik gebeler aldıkları tedavi açısından değerlendirildiğinde; Tip 1 DM'li grubun %83,3'ünün, Tip 2 DM'li grubun %73'ünün ve GDM'li grubun ise %28,7'sinin diyet ve insülin ile tedavi gördüğü tespit edilmiştir. ($p<0,001$) Bunun yanı sıra Tip 2 DM'li grubun %2,7'sinin ve GDM'li grubun ise %46,3'ünün yalnızca diyet ile tedavi gördüğü tespit edilmiştir. ($p<0,001$) Tip 1 DM'li grupta diyet tedavisi ile tedavi gören gebe tespit edilmemiştir. Tip 1 DM'li ve Tip 2 DM'li gruplarda anlamlı tedavi yaklaşımı insülin ve diyetin beraber oluşu iken GDM'li grupta sadece diyetin yeterli olduğu gözlenmiştir. Alessi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Tip 1 DM'li hastalarda insülin ve diyet ile tedavi oranı %94 iken tip 2 DM'li grupta %38,8 olarak tespit edilmiştir (176). Bizim çalışmamızda da tip 1 DM'li grupta insülin ve diyetin beraber tedavide kullanımı daha yaygın olmakla beraber tip 2 DM'li grubun insülin kullanım oranı Alessi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya nazaran daha düşük değerleri göstermiştir. Alessi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada tip 2 DM'li grubun %75'i obez olup bizim çalışmamızda hastaların kilolarına ilişkin bilgi sahibi olamamamız bu konuda eksiklik oluşturmaktadır ve insülin kullanımına ilişkin bu farkı ortaya çıkaran temel nedenin bu olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Hastanemizde pregestasyonel diabetes mellitus ve gestasyonel diabetes mellituslu gebeliklerin perinatal sonuçlarını irdelemek, diabetik olmayan gebelikleri karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Kliniğimizde 01.01.2010 ile 31.12.2015 tarihleri arasında 160 gestasyonel diabetes mellituslu, 55 pregestasyonel diabetes mellituslu ve 208 diabetik olmayan (kontrol grubu) gebe dahil edilmiştir.
2. Demografik verileri karşılaştırdığımızda; yaş, gravida, parite, ölü doğum öyküsü, sezaryen oranı PGDM'li grupta yüksek izlenirken; abortus oranları GDM'li grupta daha yüksektir ve abortus oranı istatistiksel olarak anlamlıdır.
3. Obstetrik sonuçları karşılaştırdığımızda; gebelik haftası, doğum şekli, sezaryen endikasyonu, doğumda fetal ağırlık, çok düşük doğum ağırlıklı fetus, düşük doğum ağırlıklı fetus, maternal hemoglobin değeri, konjenital anomali görülme sıklığı açısından istatisiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. 1.derece ve 2.derece makrozomi oranları PGDM'li grupta daha sık izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.
4. Obsterik komplikasyonlardan preeklampsi, eklampsi, HELLP, erken preterm doğum ve oligohidroamnios açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Geç preterm doğum ve polihidroamnios PGDM'lilerde, EMR GDM'lilerde daha sık görülür ve bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.
5. En yüksek HbA1c ve tokluk kan şeker ortalaması Tip 2 DM'li grupta izlenmiş olup istatistiksel anlamlılık göstermiştir. HbA1c'nin 6,5 ve üstünde oluşunun diabet tanısı ve komplikasyonların görülmesi açısından artmış riski ifade ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda bu riskli aralıkta yer alan diabetiklere baktığımızda en yüksek oran Tip 2 DM'li gruptadır.
6. Diabetik gebeler tedavi durumlarına göre değerlendirildiğinde; GDM'li grupta glisemik regülasyonu sağlayan en sık tedavi yaklaşımının diyet olduğu görülürken Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li grupta insülin tedavisi daha sıktır.

7. Perinatal sonuçları değerlendiridiğimizde; en düşük 1.dakika apgar skoru GDM'li grupta iken, en düşük umblikal kord kan gazı pH değeri PGDM'li grupta tespit edilmiştir. Ancak değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir. YDYB yatış oranı, RDS, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmekle beraber; sepsis, sarılık, anemi, NEC ve KMP açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.
8. Bebeklerin YDYB yatışı yapılanlarına bakıldığında; annelerde görülen yüksek HbA1c değerleri ile yatış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir ilişki bulunmaktadır.

Diabet bir halk sağlığı sorunu olmanın yanı sıra gebelik ve yenidoğan komplikasyonlarını da artıran ciddi bir gestasyonel durumdur. Pregestasyonel diabetik olan annelerin gebelik öncesi takiplerinin düzenli yapılması ile glisemik kontrolün sağlanması halinde gebelikte ortaya çıkabilecek komplikasyonlar azaltılabilir. Ancak pregestasyonel diabette kronik bir tedavi süreci varlığı ve tedavi uyumunda oluşan sapmalar hastaların gebelik dışı komplikasyonlarının yanı sıra gestasyonel süreçlerinde de problem yaşamalarına neden olmaktadır. Hastalar tedavi uyumu açısından desteklenmeli ve takipleri daha sık ve multidisipliner olarak yürütülmelidir.

Gestasyonel diabette ise ilk muayenede risk değerlendirmesini uygun bir şekilde yapmak, klinisyenler olarak yaklaşımımızı belirlemede diabetin kontrolü açısından ilk ve en önemli adımdır. Bunun yanı sıra gebelikte maternal ve fetal komplikasyonları; teşhisi ile engelleyebildiğimiz en önemli durum diabettir. Ancak teşhis için gerekli olan glukoz tarama ve yükleme testlerine karşı toplumda, gerek basın gerekse profesyonel olmayan söylemlerle toplumun yanlış yönlendirilmesiyle oluşan hatalı bir algı mevcuttur. Bu algıyı kırabilmek için gereken tedbirleri alıp toplumu bilinçlendirmek şarttır.

7. KAYNAKLAR

1. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016;387(10027):1513-30.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
3. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(5):525.e1-5.
4. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, et al. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. Biomed Pharmacother. 2018;108:1188-200.
5. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
6. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. Indian J Hum Genet. 2014;20(1):10-9.
7. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Birnbacher R. [Gestational diabetes mellitus]. Acta Med Austriaca. 2004;31(5):182-4.
8. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin North Am. 2004;51(3):619-37, viii.
9. Langer O, Miodovnik M, Reece EA, Rosenn BM. The proceedings of the diabetes in pregnancy study group of North America 2009 conference. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(3):196-8.
10. Al-Nemri AM, Alsohime F, Shaik AH, El-Hissi GA, Al-Agha MI, Al-Abdulkarim NF, et al. Perinatal and neonatal morbidity among infants of diabetic mothers at a university hospital in Central Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018;39(6):592-7.
11. Boyle DIR, Versace VL, Dunbar JA, Scheil W, Janus E, Oats JJN, et al. Results of the first recorded evaluation of a national gestational diabetes mellitus register: Challenges in screening, registration, and follow-up for diabetes risk. PLoS One. 2018;13(8):e0200832.

12. 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.
13. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes care. 2018;41(9):2045-7.
14. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology. 2018;131(2):e49-e64.
15. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University medical journal. 2013;13(3):368-70.
16. Wandell PE, Carlsson AC. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden--a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(3):e90-2.
17. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 Suppl):1256s-61s.
18. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 1995;48(3):331-9.
19. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2002;55(1):65-85.
20. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. Int J Obes (Lond). 2009;33(7):716-26.
21. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, Klingensmith GJ, Dabelea D, Fingerlin TE, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Diabetologia. 2009;52(10):2064-71.

22. Vega-Lopez S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. J Investig Med. 2004;52(1):24-32.
23. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol. 2005;4:5.
24. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
25. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic beta-cell death and inflammation in diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15 Suppl 3:141-51.
26. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2015;32(7):843-52.
27. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes care. 2014;37(6):1751-8.
28. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, Allenberg H, Spoo RA, Zygmunt M, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. BMC pregnancy and childbirth. 2018;18(1):367.
29. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. Diabetes care. 2009;32(11):2005-9.
30. Al-Hakeem MM. Pregnancy outcome of gestational diabetic mothers: experience in a tertiary center. J Family Community Med. 2006;13(2):55-9.
31. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991-2002.
32. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care. 2010;33(3):676-82.

33. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 2011;34(Suppl. 1):S11-S61. Diabetes care. 2011;34(5):e53; author reply e4.
34. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):341-63.
35. 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. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131 Suppl 3:S173-211.
36. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;207(4):326.e1-9.
37. Nielsen KK, de Courten M, Kapur A. The urgent need for universally applicable simple screening procedures and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus--lessons from projects funded by the World Diabetes Foundation. Glob Health Action. 2012;5.
38. van Leeuwen M, Louwerse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. Bjog. 2012;119(4):393-401.
39. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013;159(2):115-22.
40. Sheppard AJ, Shapiro GD, Bushnik T, Wilkins R, Perry S, Kaufman JS, et al. Birth outcomes among First Nations, Inuit and Metis populations. Health Rep. 2017;28(11):11-6.
41. Mendelson M, Cloutier J, Spence L, Sellers E, Taback S, Dean H. Obesity and type 2 diabetes mellitus in a birth cohort of First Nation children born to mothers with pediatric-onset type 2 diabetes. Pediatr Diabetes. 2011;12(3 Pt 2):219-28.

42. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. Current diabetes reports. 2014;14(2):461.
43. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, et al. The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial - study protocol. BMC pregnancy and childbirth. 2012;12:106.
44. Vecchie A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can Predict Gestational Complications. Biomed Res Int. 2018;2018:1070151.
45. Hopmans TE, van Houten C, Kasius A, Kouznetsova OI, Nguyen LA, Rooijmans SV, et al. [Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8043.
46. Rai R, Regan LJTL. Recurrent miscarriage. 2006;368(9535):601-11.
47. 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 Res C Embryo Today. 2015;105(1):53-72.
48. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. Jama. 2013;309(23):2445-6.
49. Feig DS, Corcoy R, Jensen DM, Kautzky-Willer A, Nolan CJ, Oats JJ, et al. Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(7):680-90.
50. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002/10/12 ed2002. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control; p. 245-8.
51. Johansen MN, Garne E. [Maternal diabetes and congenital malformations]. Ugeskr Laeger. 2005;167(32):2877-9.
52. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology. 1989;39(3):225-31.

53. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. BMJ (Clinical research ed). 2006;333(7560):177.
54. Reece EA, Homko CJJCo, gynecology. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. 2007;50(4):990-7.
55. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(24):3977-87.
56. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 1997;40(4):723-9.
57. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(3):161-5.
58. Practice Bulletin No. 173 Summary: Fetal Macrosomia. Obstetrics and gynecology. 2016;128(5):1191-2.
59. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. Diabetes care. 2011;34(5):1145-9.
60. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). Ir J Med Sci. 2012;181(1):105-9.
61. Aman J, Hansson U, Ostlund I, Wall K, Persson B. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. Neonatology. 2011;100(2):147-54.
62. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ (Clinical research ed). 2004;328(7445):915.
63. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;188(5):1372-8.

64. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Stuebe AM, Kleinman KP, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;201(1):61.e1-7.
65. Wang J, Moore D, Subramanian A, Cheng KK, Toulis KA, Qiu X, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2018;19(9):1256-68.
66. Mulder EJ, Koopman CM, Vermunt JK, de Valk HW, Visser GH. Fetal growth trajectories in Type-1 diabetic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(6):735-42.
67. Evers IM, ter Braak EW, de Valk HW, van Der Schoot B, Janssen N, Visser GH. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. Diabetes care. 2002;25(3):554-9.
68. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. American journal of obstetrics and gynecology. 1987;156(5):1089-95.
69. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. Diabetes care. 2015;38(1):34-42.
70. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. Diabetes care. 1992;15(10):1251-7.
71. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. American journal of obstetrics and gynecology. 1991;164(1 Pt 1):103-11.
72. Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? Diabetes care. 2000;23(10):1494-8.

73. Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1999;16(8):702-6.
74. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17(4):311-5.
75. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus--management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. The Medical journal of Australia. 1998;169(2):93-7.
76. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. American journal of obstetrics and gynecology. 1992;166(4):1287-93.
77. Baird J. The State of the Art in Diabetic Pregnancy. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy: Springer; 1989. p. 267-74.
78. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol. 2000;43(1):65-74.
79. Cardwell MSJO, survey g. Polyhydramnios: a review. 1987;42(10):612-7.
80. Boylan P, Parisi V, editors. An overview of hydramnios. Seminars in perinatology; 1986: Elsevier.
81. Moise Jr KJJCo, gynecology. Polyhydramnios. 1997;40(2):266-79.
82. Biggio JR, Jr., Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. Obstetrics and gynecology. 1999;94(5 Pt 1):773-7.
83. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstetrics and gynecology. 2011;118(2 Pt 1):323-33.
84. Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1074-5.
85. Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient

tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. 1999;14(1):155-9.

86. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DAJO, Gynecology. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. 2003;102(4):850-6.
87. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard KJO, Gynecology. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. 2006;108(3):644-50.
88. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery MEJNEJoM. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. 1976;294(7):357-60.
89. Kim M, Park J, Kim SH, Kim YM, Yee C, Choi SJ, et al. The trends and risk factors to predict adverse outcomes in gestational diabetes mellitus: a 10-year experience from 2006 to 2015 in a single tertiary center. Obstetrics & gynecology science. 2018;61(3):309-18.
90. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152(3):249-54.
91. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). Pediatrics. 2011;128(4):e848-55.
92. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. Semin Perinatol. 2002;26(3):206-9.
93. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. Obstetrics and gynecology. 1994;83(6):918-22.
94. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. Diabetologia. 1990;33(6):378-83.
95. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics. 2009;124(4):1193-8.

96. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. Pediatr Ann. 1996;25(4):215-22.
97. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. Pediatrics. 1980;66(3):417-9.
98. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. Obstetrics and gynecology. 1992;79(1):51-4.
99. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. Eur Heart J. 2007;28(11):1319-25.
100. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. J Pediatr. 1979;95(6):1020-5.
101. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(2):111-8.
102. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. Obstetrics and gynecology. 1998;92(4 Pt 1):507-13.
103. 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.
104. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2014;123(1):167-78.
105. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes care. 2001;24(1):131-53.
106. Carroll MA, Yeomans ER. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Crit Care Med. 2005;33(10 Suppl):S347-53.
107. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. Am J Perinatol. 1996;13(7):449-51.

108. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2003;136(1):122-35.
109. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1982;93(6):745-56.
110. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes care. 1990;13(1):34-40.
111. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes care. 1995;18(5):631-7.
112. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, DuPont J. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. Am J Ophthalmol. 1999;128(4):477-84.
113. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes care. 2000;23(8):1084-91.
114. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med. 2011;171(5):412-20.
115. Spotti D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. J Nephrol. 2018.
116. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993;43(4):817-24.
117. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes care. 2017;40(1):136-54.
118. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2019;133(1):e1-e25.

119. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(4):449-62.
120. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. BMJ (Clinical research ed). 2010;341:c2207.
121. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(5):416-41.
122. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;182(2):364-9.
123. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Diabetes care. 2011;34(8):1683-8.
124. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2013;122(5):1122-31.
125. Stamler EF, Cruz ML, Mimouni F, Rosenn B, Siddiqi T, Khoury J, et al. High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;163(4 Pt 1):1217-21.
126. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
127. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
128. Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? Diabetes. 1991;40 Suppl 2:175-8.

129. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1980;302(16):886-92.
130. Schneider S, Ruderman NJDc. Exercise and NIDDM (Reprinted from Diabetes care, Vol 13, PG 785-789, 1990). 1993;16(5):54-8.
131. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 1989;161(2):415-9.
132. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. Diabetes. 1985;34 Suppl 2:78-80.
133. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2008(162):1-96.
134. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstetrics and gynecology. 2009;113(1):193-205.
135. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(5):457.e1-9.
136. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S165-s72.
137. Diamond MP, Salyer SL, Vaughn WK, Cotton R, Boehm FH. Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent diabetic pregnancies. American journal of obstetrics and gynecology. 1987;156(3):599-604.
138. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology. 2005;105(3):675-85.
139. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes care. 2018;41(Suppl 1):S137-s43.

140. Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;173(5):1532-9.
141. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. Diabetes. 1985;34 Suppl 2:50-4.
142. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;206(4):309.e1-7.
143. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(4):379-84.
144. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Obstetrics and gynecology. 2013;121(4):908-10.
145. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. Ann Surg. 2008;248(4):585-91.
146. Hanazaki K, Maeda H, Okabayashi T. Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections. World J Gastroenterol. 2009;15(33):4122-5.
147. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology. 2018;132(6):e228-e48.
148. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(4):1014-24.
149. Tieu J, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):Cd010211.
150. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and

Risk of Cardiometabolic Disorders. Obstetrics and gynecology. 2017;129(2):273-80.

151. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(5):467.e1-6.
152. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes care. 2001;24(4):659-62.
153. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. American journal of epidemiology. 2017;186(10):1115-24.
154. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2008;31(8):1668-9.
155. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. Heart (British Cardiac Society). 2013;99(15):1118-21.
156. Matta-Coelho C, Monteiro AM, Fernandes V, Pereira ML, Souto SB. Universal vs. risk-factor-based screening for gestational diabetes-an analysis from a 5-Year Portuguese Cohort. Endocrine. 2019;63(3):507-12.
157. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia. 2014;57(2):285-94.
158. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC pregnancy and childbirth. 2018;18(1):494.
159. Kumari R, Dalal V, Kachhawa G, Sahoo I, Khadgawat R, Mahey R, et al. Maternal and Perinatal Outcome in Gestational Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Hospital in Delhi. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(1):116-20.

160. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Knight M, Ranasinha S, Regan J, et al. Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: impact of obesity and glycaemic control. The Medical journal of Australia. 2016;205(4):162-7.
161. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Soldatos G, Wallace EM, Zoungas S, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2017;57(3):308-14.
162. Nayak PK, Mitra S, Sahoo JP, Daniel M, Mathew A, Padma A. Feto-maternal outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. Diabetes & metabolic syndrome. 2013;7(4):206-9.
163. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. Medicine. 2018;97(34):e11891.
164. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. Medicine. 2014;93(27):e210.
165. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S, Ali SRJJotCoP, et al. Maternal predictors of intrauterine growth retardation. 2018;28(9):681.
166. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Obstetrics and gynecology. 2012;120(4):746-52.
167. Nørgaard SK, Vestgaard MJ, Jørgensen IL, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, McIntyre HD, et al. Diastolic blood pressure is a potentially modifiable risk factor for preeclampsia in women with pre-existing diabetes. 2018;138:229-37.
168. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ (Clinical research ed). 2016;353:i1753.

169. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017;60(4):636-44.
170. Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, Wang B, Xiao ZW, et al. Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. Oncotarget. 2017;8(37):61048-56.
171. Groof Z, Garashi G, Husain H, Owayed S, AlBader S, Mouhsen H, et al. Prevalence, Risk Factors, and Fetomaternal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus in Kuwait: A Cross-Sectional Study. Journal of diabetes research. 2019;2019:9136250.
172. 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.
173. Xie GH, Zheng Z, Liu TC, Qing LL, Hong XQ, Zha WT, et al. Health care and risk of adverse pregnancy outcomes among diabetic women: an updated meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2019;299(3):891-9.
174. Wong VW, Suwandarathne H, Russell H. Women with pre-existing diabetes under the care of diabetes specialist prior to pregnancy: are their outcomes better? The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2013;53(2):207-10.
175. Abu-Heija AT, Al-Bash M, Mathew M. Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus in Omani Women: Comparison of obstetric and perinatal outcomes. Sultan Qaboos University medical journal. 2015;15(4):e496-500.
176. Alessi J, Wiegand DM, Hirakata VN, Oppermann MLR, Reichelt AJ. Temporal changes in characteristics and outcomes among pregnant women with pre-gestational diabetes. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(1):59-65.
177. Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes--a population-based study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2014;31(9):1047-54.

178. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. Diabetologia. 2017;60(9):1668-77.
179. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. Current diabetes reports. 2017;17(11):115.
180. Beyerlein A, Lack N, von Kries R. No further improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of mothers with pre-gestational diabetes in Bavaria, Germany, between 2001 and 2016. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2018;35(10):1420-4.