



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İLK TRİMESTER LİPİD PROFİLİNİN GESTASYONEL DİYABET
ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

Dr. İlkay ORAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İLK TRİMESTER LİPİD PROFİLİNİN GESTASYONEL DİYABET
ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

Dr. İlkay ORAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. Lipid Metabolizması	3
2. Glikoz Metabolizması ve İnsülin	8
3. Diyabetes Mellitus.....	10
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	11
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA VE SONUÇ	29
KAYNAKLAR	34
EKLER	37
TEŞEKKÜR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	41

ÖZET

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 01.01.2011-01.07.2013 tarihleri arasında obstetri polikliniğine başvurup takibe alınan gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanılı gebelerin ilk trimester hiperlipidemi oranını saptamak ve GDM tanısı olmayan gebelerin lipid profilleriyle karşılaştırarak ilk trimesterde bakılacak lipid profilinin GDM'yi ön görmede erken bir marker olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda GDM tanısı alan 72 gebenin kayıtları retrospektif olarak incelendi. GDM tanısı olmayıp ilk trimesterde lipid profili bakılmış olan 62 gebe kontrol grubu olarak belirlendi. Gravida, gestasyon haftası ve yaşayan sayılarına göre iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. GDM grubunun medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 28,4 idi. VKİ açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

GDM grubundaki gebelerin total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ortalamaları ile kontrol grubunun lipid profili ortalamaları karşılaştırıldığında GDM grubunun lipid profilinin daha yüksek olduğu bulundu. Her iki grubun HDL düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

İlk trimesterde bakılan lipid profilinin GDM'yi ön görmede erken bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. İlk trimesterde bakılan lipid profilinde yükseklik saptanan hastalarda GTT erken haftalara alınarak, GDM tanı ve tedavi süreci hızlandırılıp GDM'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi sağlanacaktır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ilk trimester

SUMMARY

First Trimester Lipid Profile's Place on Prediction of Gestational Diabetes Mellitus

Aim of this study, to determine first trimester hyperlipidemia rates at pregnant women who has gestational diabetes mellitus who apply Uludag University School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department between 01.01.2011-01.07.2013 and compare them with pregnant womens who don't have gestational diabetes mellitus, to determine if the first trimester lipid profile can predict gestational diabetes mellitus.

In our study, 72 pregnant women diagnosed with GDM examined retrospectively. 62 pregnant women who don't have gestational diabetes mellitus but has lipid profile records define as control group. When two group compared by gravida, gestational age and living children there was no statistical difference. Median body mass index of GDM group was 28,4. When two group compared by body mass index there was statistically difference.

When total cholesterol, triglycerides, LDL levels of pregnant women at GDM group compared to control group, GDM group has higher lipid profile. Both group's HDL levels compared each other and there was no significant differences.

We thought that first trimester lipid profile can be early predictor of gestational diabetes mellitus. Patients who have high lipid profile at first trimester should tested for glucose tolerance early weeks thus diagnosis and treatment process will be accelerated and complications of GDM can be prevent.

Key words: Gestational diabetes mellitus, hyperlipidemia, first trimester

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu, organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan DM türü olarak bilinir (1). Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilirse de en fazla 24. gebelik haftasından itibaren rastlanılmaktadır. Bu da insülinin kan glikozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan human plasental laktojen (HPL)'nin bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır (2,3). Fetüsün hiperglisemisi fetal hiperinsülinemi ile sonuçlanmakta ve bu durum birçok maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilmektedir. GDM etiopatogenez olarak Tip 2 DM'ye benzemekte ve risk faktörleri de örtüşmektedir.

Fetal büyüme genetik, demografik ve metabolik etkenlerden etkilenen değişken bir olaydır (4). Bozulmuş glikoz toleransının fetal büyümeyi doğrusal bir biçimde etkilediği gösterilmiştir (5). 100 gram glikoz tolerans testindeki tek değer yüksekliği gibi minör bozuklukların bile makrozomi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (6). Kötü glisemik kontrolün sıklıkla makrozomi ile ilişkili olduğu gösterilmişse de katı glisemik kontrol, özellikle obez kadınlarda her zaman makrozomiyi engellemez (7). Bu durum lipidler ve aminoasitler gibi glikoz harici yakıtların da fetal kilo alımında etkili olduğunu gösterir (8).

Gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelikte kilo alımı, glikoz toleransı ve trigliserid düzeylerinin yenidoğan kilosuna ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (9). Bu durum rutin ilk trimester taramasında tetkik edilmeyen lipid profilinin ve vücut kitle indeksinin daha çok önem kazanabileceğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda son yıllarda gebelerin, glikoz yükleme testinin fetusa zarar verdiğini düşünerek glikoz tarama testinin yapılmasını red etmeleri, gestasyonel diyabet tanısında gecikmeye, gestasyonel diyabet ve komplikasyonlarının da giderek artmasına sebep olmaktadır. Bu sorun hekimleri GDM taraması için yakın kan şekeri takibi, fruktozamin ve HbA1c düzeyi gibi alternatif yöntemlere yönlendirmektedir.

Genel tıbbi bilgiler dâhilinde hastalıkların klinik bulgu vermeden önce bu hastalıkları için risk altındaki kadınları belirlemek, gelişebilecek maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi azaltıp, önleyici tedavilerin yapılmasını sağlayacaktır.

Hastalığın tespit edilmesi ve önlenmesi yalnızca patofizyolojinin bilinmesine bağlı olmayıp, erken tanı metotlarının varlığını gerektirir. İdeal tanı testi, erken gebelik döneminde kolayca uygulanabilir, basit, yüksek sensitivite ve yüksek pozitif prediktif değerlikli non-invaziv bir test olmalıdır. Günümüzde bu kriterleri karşılayan bir test bulunmamaktadır.

İlk trimesterde bakılacak olan lipid profili gestasyonel diyabet ve fetal makrozomi öngörüsünde bir alternatif olarak düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, GDM tanılı hastaların ilk trimester lipid oranlarına bakılarak, ilk trimester lipid profilinin GDM tanısını öngörmeye erken bir marker olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Lipid Metabolizması

Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir. Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu trigliserid, az bir kısmı da fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esteridir. Lipidlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak mukozasına hücrelerinde 2- monogliseridlerden ekzojen trigliseridler oluşur. Bu ekzojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünür ve transport edilebilir şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar.

Şilomikronlarda ağırlıkça % 2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid, %85 oranında trigliserid bulunur.

Plazmada lipoproteinler halinde bulunan lipid miktarı, yağlı madde alınmasından 5-6 saat sonra maksimum olur. Daha sonra yavaş yavaş azalır ve yemekten 8-10 saat sonra plazma yeniden berrak görünümünü kazanır. Şilomikronlar başlangıçta Apo (apolipoprotein) B-48 ve ApoA içerir. Daha sonra dolaşım sürecinde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile etkileşme sonucunda ApoE ve lipoprotein lipazı aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır.

Şilomikronlar, aktive olan lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Karaciğer hücrelerindeki ApoE reseptörleri şilomikron kalıntılarını tanır. Bu reseptörlerin etkisiyle şilomikron kalıntıları endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınırlar ve orada yıkılırlar.

Karaciğerde şilomikron kalıntılarında çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) oluşur ve bunlar da dolaşıma verilirler. VLDL'ler, endojen trigliseridlere ek olarak serbest kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipid, ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE apolipoproteinlerini de içerirler.

ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin saliverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) haline değiştirilirler. LPL vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden saliverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler (TG, triaçilgliserol) olarak depolanırlar.

Beslenme sırasında veya tokluk durumunda yağ doku hücrelerinde depolanan TG, açlık durumunda hormona duyarlı lipaz ve diğer lipazlar vasıtasıyla yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilmektedirler.

IDL'ler ApoE reseptörleri tarafından LDL'ler ise LDL reseptörleri tarafından tanınarak karaciğer hücreleri içine alınırlar. IDL'ler ve LDL'ler, karaciğer hücrelerinde hepatik lipaz etkisiyle daha ileri yıkılırlar.

LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir. LDL'lerin temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür.

LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin hücre içine alınmalarını sağlarlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde LDL'ler yıkılırlar ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur.

Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen önemli bir lipoprotein sınıfı HDL'lerdir. HDL'ler, ağırlıkça %55 oranında protein (ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoCIII, ApoD, ApoE apolipoproteinleri), %2 oranında serbest kolesterol, %15 oranında kolesterol esteri, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında trigliserid içerirler.

İlk oluşan olgun HDL, HDL3 olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve ApoE katılmasıyla HDL2 ve daha ileri aşamada HDL1 (HDLC) oluşur. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolünü karaciğerde bırakır. HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu antiaterojenik etki oluşturur.

1.A. Gebelik ve Lipid Metabolizması

Tarihsel olarak gebelikte dislipideminin küçük klinik değişiklikler dışında fizyolojik olduğu düşünülüyordu. Lipidler ve lipoproteinler gebelik sonuçlarına ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolüne bakılmaksızın rutin olarak ölçülüyordu. Son yapılan çalışmalarda, hiperkolesterolemik annelerin 6 aylık fetüslerinin aortlarında yağ plaklarının varlığı, maternal kolesterolün plasentayı geçmediğine dair varsayımları değiştirdi (10).

Kötü kontrol altında olan kolesterol, trigliserid ve bunların kardiyometabolik disfonksiyona yol açan metabolitlerinin varlığı maternal ve fetal vasküler sisteme zararlı etkileri bulunmaktadır. Bu disfonksiyon aynı zamanda çocuklarda uzun dönemde kardiyovasküler sistem hastalıklarında artışa yol açmaktadır.

Kolesterol; normal fetal gelişim için gereklidir. Hücre membranlarının yapısına katılarak hücre formasyonunda önemli rol oynar. Aynı zamanda hormonlar, D vitamini ve safra asitlerinin prekürsörüdür. Fetal kolesterol kaynakları; endojen üretim, maternal kolesterol ve plasentadır. Umbilikal kordda maternal kolesterolün geçişine dair yapılan çalışmalarda umbilikal venin umbilikal arterlere göre artmış oranda kolesterol içerdiği bulunmuştur (11).

Ailesel hiperkolesterolemi olgularındaki gibi maternal hiperkolesterolemi durumlarında fetüslerde anlamlı oranda artmış risk ortaya çıkabilmektedir (12).

Fetal kolesterol seviyeleri miada göre gebeliğin ortasında daha yüksek düzeylerde ve maternal kolesterol düzeyleri ile korele seyretmektedir (13).

Fetüsün çok yüksek kolesterol düzeylerine ve onun metabolitlerine maruziyeti fetüsün sonraki yaşamında ateroskleroza neden olacak arteriyel yeniden programlanmaya sebep olmaktadır (10).

Benzer bulgular obez, metabolik sendromu ya da diyabeti olan gebelerde de görülmektedir (14).

Düşük kolesterol düzeyleri ile fetal etkileri arasındaki bağlantı araştırılmış ve düşük kolesterol düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve mikrosefali ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (15).

Erken gebelik döneminde, maternal metabolizma ile ilişkili hiperfaji, maternal yağ depolarının artışı ile karakterize anabolik bir dönemdir (16,17).

Üçüncü trimesterde ise maternal metabolizma kataboliktir. Böylelikle fetal gelişim desteklenir. Maternal insülin direnci artar ve periferik adipoz dokuda lipoliz hızlanır ve bu da maternal lipoprotein düzeylerini, VLDL, HDL ve LDL düzeylerini artırır. Maternal hepatik glukoneogenez artar. Açlık durumunda maternal ketonların kullanımı tercih edilirken, serbest glikoz düzeyleri fetal enerji üretiminde öncelikli substrattır.

Maternal trigliserid düzeyleri ve vücut yağ oranının erken gebelik döneminde artması preeklampsi, GDM, LGA, indüklenmiş preterm eylem ve ölü doğum oranlarını arttırmaktadır.

Düşük HDL-K düzeyleri GDM için artmış risk faktörü olabilir. Yüksek HDL-K düzeyleri ise artmış erken doğum oranları ile ilişkilidir. Hem yüksek hem düşük düzeyleri preterm doğum ile ilişkilidir.

Yaygın vücut yağ oranı özellikle GDM, insülin rezistansı olan veya Tip 2 DM olan gebelerde glikoz, lipid, serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin plasental transportunu artırır.

Besin maddelerinin artmış transportu fetal vücut yağında artışa yol açarak LGA ve makrozomik bebek oranlarında artış neden olur.

Fetal genetik üzerine olan epigenetik etkiler kök hücreleri etkileyerek postnatal biyolojik metabolizmayı etkileyebilmektedir.

Artmış yenidoğan obezite oranı, aterosklerotik kalp hastalığı ve buna bağlı ölüm oranlarını arttırmaktadır (18).

Tablo-1: Gebelik ve Normal Lipid Seviyeleri

Lipoprotein Tipi	Gebe olmayan (mmol/L)	Erken gebelik (mmol/L)	Geç gebelik (mmol/L)
Total trigliserid	60	75-100	210
Total kolesterol	170	175-200	250
VLDL kolesterol	10	100-125	25
LDL kolesterol	105	100-125	150
HDL kolesterol	55	55-75	65

Üniteler mg/dl, mmol/L' ye çevirmek için kolesterol değerleri 38,5'a, trigliseridler 88,6'ya bölündü.

1.B. Dislipidemi

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır. Lipoprotein düzeylerine göre Fredrickson sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo-2). Etiyolojilerine göre değerlendirildiğinde ise primer ve sekonder olarak ikiye ayrılırlar. Dislipidemik bir hasta çoğu zaman asemptomatiktir. Fizik muayene tamamen normal olabileceği gibi, deri, göz, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem bulguları görülebilir. Kardiyovasküler hastalık (KVH), inme ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi semptomatik vasküler hastalıklara neden olabilir.

Tablo-2: Fredrikson Sınıflaması

Fenotip	Şilomikron konsantrasyonu	Total kolesterol konsantrasyonu	Trigliserid konsantrasyonu	VLDL kolesterol konsantrasyonu
I	↑↑	⇔	↑↑	⇔
IIa	⇔	↑↑	↑	⇔
IIb	⇔	↑↑	↑	↑
III	↑	↑	↑	↑
IV	⇔	↑ veya ⇔	↑↑	↑↑
V	↑↑	↑ veya ⇔	↑	↑↑

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.
* 4 no'lu kaynaktan adapte edilmiştir.

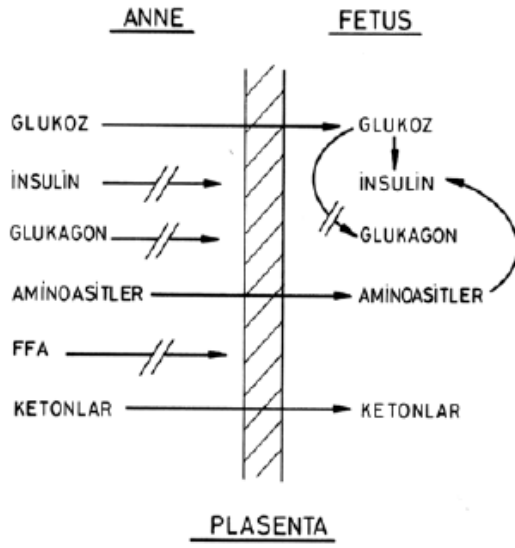
2. Glikoz Metabolizması ve İnsülin

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında esansiyel rol oynayan anabolik bir hormondur. Glikozun alımını, glikozun glikojen şeklinde depolanmasını, lipogenezisi ve aminoasitlerin alımını ve kullanımını sağlar. İnsülinin yokluğu veya insüline periferik cevabın azalması hiperglisemi ve lipoliz ile sonuçlanır. Serbest yağ asitlerinin artışı, keton cisimcikleri, asetoasetat ve beta-hidroksibütirat seviyesinde artışa neden olur. Kan glikoz düzeyi böbreğin filtre olan glikozu absorbe edebilme eşiğini aştığında glikozüri meydana gelir ve dehidratasyon ve elektrolit kaybı ile birlikte osmotik diürece yol açar.

Normal gebelerde ilk trimesterde insülin sensitivitesi değişmez ya da artar. Bu durum östrojen ve progesteron seviyelerindeki artışa bağlıdır ancak insülin aktivitesi üzerindeki etkileri antagonistiktir. Progesteron insülin rezistansına sebep olurken, östrojen tam tersi etkiye sahiptir. İnsülin sensitivitesi değişmezken insülin sekresyonunun artışı açlık glikozunun düşmesi ile sonuçlanır ki, bu düşüş 12. haftada en alt seviyeye ulaşır. Ortalama 15 mg/dl olan düşüş gebeliğin 10. haftasında açlık kan glikoz düzeyi 70-80 mg/dl civarındadır.

İkinci trimesterde plasentadan fetüse glikoz transferi kolaylaşır ve postprandial yüksek glikoz seviyeleri ortaya çıkar. Glikoz transferi 250 mg/dl'de doygunluğa ulaşan kolaylaştırılmış difüzyon ile olur. Fetal glikoz düzeyleri maternal değerlerin %80'i kadardır.

Glikoz plasentadan geçerken, insülin geçemez. Bu durum fetüsün hiperglisemik çevresini kompanse etmek için daha fazla insülin üretmesine sebep olur.



Şekil-1: Anne ile fetüs arasındaki transplasental geçiş

İnsülin, gebeliğin ilk dönemlerinde gözlenen anabolizma artışından sorumlu olan başlıca hormondur. Eğer ortamda yeterli insülin bulunmazsa lipogenez yerine lipoliz ve ketogenezis ağırlık kazanmaktadır.

Gebelik süresince total vücut yağı artar ancak total kilo alımı ile miktarı değişir. Gebeliğin ikinci yarısında plazma lipidleri artar. Plazma kolesterolü %50 artar, TG konsantrasyonu 3 katına çıkabilir. Ancak doğum sonrası hemen azalır. Gebelik döneminde LDL, HDL'ye oranla artar. Gebeliğin ilk yarısında santral yağ birikimi fazla olur ve böylece fetüs sonraki aylarda daha fazla besin alır, yağ depoları azalır. İkinci trimesterdeki lipid metabolizması midgestasyona kadar devam eden maternal depolama ve sonrasında fetal ihtiyaç oldukça artmış mobilizasyon (lipoliz) şeklinde ortaya çıkar.

3. Diyabetes Mellitus

3.A.Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetes mellitus hastaların ve obstetrisyenin tüm gebelik boyunca en sık karşılaştığı klinik durumlardan biridir (19). Amerikan diyabet cemiyeti (ADA) Diyabetes Mellitus'u 4 klinik tipte sınıflamaktadır:

I-TİP 1 DM (insülin bağımlı/juvenil başlangıçlı)

II-TİP 2 DM (insülin bağımlı olmayan)

III-Çeşitli genetik, ilaç veya kimyasal sebeplere bağlı diyabet

IV-Gestasyonel diyabetes mellitus

İlk 3 kategori tipik olarak gebelik öncesi başlayıp tanı alan pregestasyonel diyabet veya hemen gebelik öncesinde tanı almış diyabet olarak bahsedilir. Pregestasyonel diyabet şiddeti White sınıflandırılmasına göre tanımlanır.

Tablo-3: WHITE Klasifikasyonu

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

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri

3.B. Klinik Bulgular

Şiddetli ağız kuruluğu, artmış idrar çıkımı ve kilo kaybı veya aşikâr ketoasidoz medikal değerlendirme gerektiren sık semptomlardır. ADA'ya göre gebe olmayanlarda diyabet tanısı koymak için 4 yol vardır:

1-Diyabet semptomları ile birlikte random kan glikoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması. Klasik diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.

2-Açlık kan glikozunun ≥ 126 mg/dl olması. Açlık en az 8 saat boyunca kalorili hiçbir gıdanın alınmaması olarak ifade edilir.

3-OGTT'de 2. saat kan glikoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl. Testte 75 gr glikoz kullanılır.

4-Standardize tahliller kullanılarak HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olması

4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

4.A. Tanım

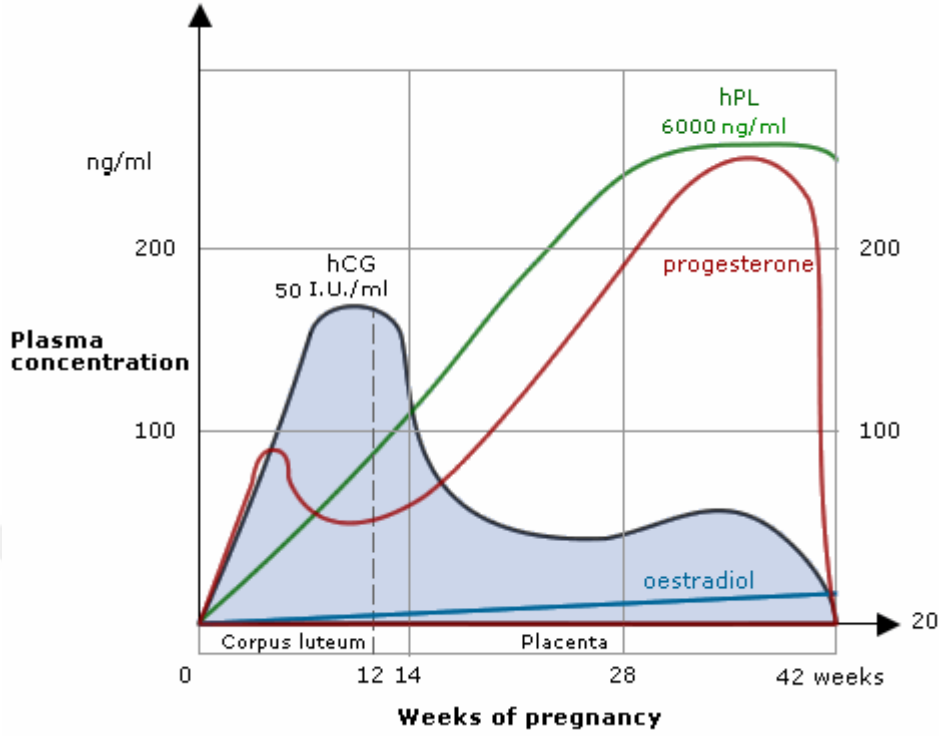
Gebelik sırasında tespit edilen veya gebelikte başlayan karbonhidrat intoleransı ortalama sıklığının %6-7 olduğu düşünülmektedir. Obezite ve sedanter yaşam tarzı nedeniyle reproduktif dönemde kadınlar arasında sıklığı giderek artmaktadır.

4.B. GDM Gelişiminde Hormonların Metabolik Etkileri

4.B.a. Human Plasental laktojen (hPL veya Koriyonik somatomammotropin)

Gebelik boyunca 30 kat artan hPL'nin, insülin rezistansı ve lipolizden sorumlu başlıca hormon olduğu düşünülmektedir. hPL aynı zamanda açlık hissini azaltır ve 3. trimesterdeki karbonhidrat metabolizmasını yağ metabolizmasına çevirir.

Yapı olarak büyüme hormonuna benzer ve insülin reseptörlerinin insüline afinitesini azaltır. Net etkisi plasental glikozu fetusa transfer etmeyi desteklemek ve maternal glikoz kullanımını azaltmaktır. hPL seviyeleri birinci ve ikinci trimesterde sürekli yükselirken, üçüncü trimester sonlarında plato yapar.



Şekil-2: Gebelikteki hormon seviyeleri

4.B.c. Human Koryonik Gonadotropin (hCG)

Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber corpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid prekürsörlerden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, glikoz intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (20).

4.B.d. Glukagon

Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin/glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diyabetojenik bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (21).

4.B.e. Prolaktin ve Büyüme Hormonu (GH)

Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin terme kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemili kadınlarda glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve lipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diğer diyabetojenik eğilimden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (22).

GH düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonun glikoz metabolizmasını etkileme olasılığını azaltmaktadır.

4.B.f. Östrojen ve Progesteron

Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır.

Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glikoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (23).

4.B.g. Glukokortikoidler

Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak diurnal ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle 3. trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazma bağlı kortizolünü artırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin-reseptör etkileşimini azaltan kortizol kontrinsüliner bir hormondur ve glikoz intoleransına yol açmaktadır (24).

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'nin etkileri baskın iken, giderek hPL aktivitesi artmaktadır. Sonuç olarak 3. trimesterde pik düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

4.B.h. TNF-alfa

Son zamanlarda gebelikte insülin rezistansının hormonal değişikliklerin yanı sıra TNF-alfa, adiponektin, leptin gibi adipokinlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle TNF-alfa'daki değişim gebelik boyunca devam eden insülin sensitivitesinin önemli bir göstergesi olarak gösterilmektedir. TNF-alfa adipoz dokunun yanı sıra plasenta tarafından da üretilmektedir ve insülin sensitivitesinin azalmasıyla sonuçlanan insülin sinyal mekanizmalarını bozmakta parakrin rol oynamaktadır.

4.B.i. Leptin

Gebelik sırasında leptin; anne, fetüs ve plasentadan üretilen polipeptid yapıda bir üründür. Başlangıçta bir yağ dokusu hücresi ürünü ve enerji homeostazının bir düzenleyicisi olarak tanımlanmış olmakla birlikte angiogenezis, hematopoezis, osteogenezis, akciğer matürasyonu ve nöroendokrin, immün ve üreme fonksiyonlarına da katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle anormal düzeylerinin büyüme bozuklukları ve glikoz intoleransı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

4.C. Tanı

-Hastanın medikal öyküsü
-Önceki gebeliklerdeki antenatal problemler
-Ailede Tip 2 DM öyküsü ilk basamakta sorgulanması gereken faktörlerdir.

O'Sullivan ve Mahan ilk kez, 1973 yılında 50 gram glikoz tolerans testini kullanmaya başlamıştır. Bu test dünya genelinde yaygın kullanılmakla birlikte literatürde tüm gebeleri 50 gram GTT ile taramasına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışma Konferansı'nda risk faktörü olmayan kadınların 50 gram GTT ile taramanın maliyet etkin olmadığı fikri ortaya atılmıştır. Popülasyonun sadece %10'u düşük risk grubunda

değerlendirilmektedir. Bu nedenle risk odaklı tarama değil, her gebeye tarama yapılması önerilmiştir.

ACOG 2013 önerilerine göre tüm vakalar GDM açısından taranmalıdır. Tarama genellikle 24-28. haftalarda yapılmaktadır. Tanı almamış Tip 2 DM'yi tespit etmek için erken tarama yapılması gereken bazı durumlar vardır. Bunlar yüksek risk grubundaki hastalardır.

Tablo-4: GDM-Düşük Risk Grubu

<25 YAŞ
Tip 2 DM için artmış riskli olan etnik gruptan olmamak (ör; İspanyol, Afrikan, Güney Doğu Asya...)
VKİ <25
Anormal glikoz tolerans öyküsünün olmaması
GDM ile ilişkili olan obstetrik komplikasyon öyküsünün olmaması
1.derece akrabalarında diyabet öyküsünün bulunmaması

DM: Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo-5: GDM-Yüksek Risk Grubu

Yaş >35
Obezite (VKİ>30) Gebelik öncesi
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Ağır glikozüri >2+
Açıklanamayan ölü doğum öyküsü
PKOS
Diyabet için aile öyküsü
Bilinen bozulmuş glikoz metabolizması

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, PKOS: Polikistik over sendromu

Eğer bu gruptaki hastalarda erken tarama GDM açısından olumsuz ise tarama 24-28. haftalarda tekrarlanmalıdır (25).

Birleşik Krallık'ta GDM tanısı koymada iki basamaklı sistem yaygın olarak kullanılmaktadır. 50 gram GTT'deki yüksek değeri takiben 75 gram ya da 100 gram OGTT yapılmaktadır. Bazı gruplar tarafından ise GDM taramasında tek basamaklı 75 gram OGTT'nin kullanılması önerilmektedir.

50 gram GTT'nin 1. saat glikoz düzeyinin eşik değeri yayınlarda 130-140 arasında değişmektedir. Bu konuyla ilgili eşik değerlerin tam olarak kaç olması gerektiğini belirten randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

4.C.a. OGTT Hazırlığı:

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.

2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam), enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.

3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.

4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.

4.C.b. OGTT Yapılması:

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. 0. dakikada ilk kan örnekleri alınır.

2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz hastaya içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glikoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubunun (NDDG) önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30, 60, 90, 120. dk) kan örneği alınmasında fayda vardır. Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır.

3. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır.

Tablo-6: Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanısında ACOG İki Basamaklı Yaklaşımı

1. Basamak
1. Günün her hangi bir zamanında 50 gr oral glikoz yükle
2. Plazma veya serum glikozunu ölç
3. Glikoz ≥ 135 mg/dl (7,5 mmol/L) veya ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L) yüksektir ve 100 gr oral glikoz tolerans testi yapılması gerekir. Daha düşük sınırlar daha yüksek sensitivite sağlamakta, fakat daha fazla yanlış pozitif sonuç ve 140 mg/dl sınırına göre hastalara daha fazla glikoz tolerans testi gereksinimine neden olmaktadır. Gestasyonel diyabet prevalansı yüksek olan topluluklarda daha düşük sınırlar düşünülebilir.
2. Basamak
1. Açlık serum veya plazma glikoz konsantrasyonunu ölç
2. 100 gr oral glikoz yükle
3. Glikoz yüklemesinden bir, iki ve üç saat sonra plazma veya serum glikozunu ölç
4. İki defa veya daha fazla yükselmiş glikoz konsantrasyonu saptanması pozitif test olarak tanımlanır

ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

2010 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu'nun Hiperglisemi ve Obstetrik Sonuçları (HAPO) çalışmasını baz alarak yeni tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu konsensusa göre 75 gram OGTT yapılmalı ve tek değer pozitifliği GDM tanısı koydurmaktadır. Bu kriterlere dayanarak popülasyonun %18'ine tanı konmaktadır.

Tablo-7: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri İçin Aralıklar

Yaklaşım	Kriter	Açlık (mg/dl)	1. saat (mg/dl)	2. saat (mg/dl)	3. saat (mg/dl)
İki basamak (100 gr yükleme)	Carpenter ve Coustan	95 (5,3 mmol/L)	180 (10,0 mmol/L)	155 (8,6 mmol/L)	140 (7,8 mmol/L)
	NDDG	105 (5,8 mmol/L)	190 (10,6 mmol/L)	165 (9,2 mmol/L)	145 (8,0 mmol/L)
İki basamak (75 gr yükleme)	CDA	95 (5,3 mmol/L)	191 (10,6 mmol/L)	160 (8,9 mmol/L)	
Tek basamak (75 gr yükleme)	WHO	92-125 (5,1-6,9 mmol/L)	180 (10,0 mmol/L)	153-199 (8,5-11 mmol/L)	
	IADPSG	92-125 (5,1 mmol/L)	180 (10,0 mmol/L)	153 (8,5 mmol/L)	

NDDG: National Diabetes Data Group, CDA: Canadian Diabetes Association, WHO: World Health Organization, IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group

Amerikan Diyabet Cemiyeti; Uluslararası Diyabet ve Gebelik çalışma grubu kriterlerini onaylamakta ve kabul edilen eşik değerler ile GDM prevalansının anlamlı olarak arttığı kabul edilmektedir.

2013 yılında Evnice Kennedy Shriver Uluslararası Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Grubunun Gestasyonel Diyabet Grubu 75 gram OGTT'nin klinik olarak maternal ve yenidoğan etkisi hakkında yeterince kanıt bulunmadığı için 2 basamaklı GDM taramasının devam edilmesini önermektedir. ACOG da bu

öneriyi desteklemekte ve GDM tanı kriterleri değişmeden önce yeterli sayıda çalışma yapılması önerilmektedir.

2005 yılında Avustralya Gebe Kadınlarda Karbonhidrat İntoleransı Çalışma Grubu GDM tedavisi ile ilgili ilk geniş çaplı randomize kontrollü çalışmayı yayınladı. Tedavi ile perinatal ölüm, kırık ve sinir hasarları dahil tüm doğum travma oranlarında anlamlı olarak azalma tespit edildi. Tedavi ile aynı zamanda LGA infant oranının %22'den %13'e; 4000 gramdan büyük doğum oranının %62'den %10'a gerilemişti. Bu çalışmada yine tedavi ile preeklampsi oranları da %18'den %12'ye gerilemişti.

Literatürde yayınlanan bu çalışmalara dayanarak GDM tanısı konan kadınlar beslenme önerileri ile tedavi edilmeli ve gerekli durumlarda fetal ve maternal iyilik hali için medikal tedavi yapılmalıdır.

4.D. GDM Tanılı Kadınlarda Glikoz Monitörizasyonu Nasıl Yapılmalıdır?

Literatürdeki verilere dayanarak GDM'li kadınlarda günde 4 kez glikoz monitorizasyonu yapılmalıdır. Açlık ve her yemekten 1 ya da 2 saat sonra kan şekere bakılmalıdır. Diyetle kan şekerleri regüle olan kadınlarda monitorizasyon modifiye edilebilir. Kan glikoz düzeyi postprandial 1. ya da 2. saatte bakılabilir ve birbirlerine klinik anlamda üstünlükleri bulunmamaktadır.

Gebelikte artmış postprandial glikoz düzeyleri; açlık ve preprandial glikoz düzeylerine kıyasla potansiyel fetal makrozomi ve morbidite açısından daha tanı koydurucu olabilmektedir.

ADA ve ACOG makrozomi riskini azaltmak için 1. saat 140 mg/dl; 2. saat 120 mg/dl düzeylerini eşik değer olarak kabul etmektedir.

4.E. Tedavi

GDM'deki nutrisyon tedavisinin amacı normoglisemiyi sağlamak, ketozisi önlemek, uygun kilo alımı sağlamak ve fetal iyilik halini sürdürmektir. ADA; VKİ'ye göre kişiselleştirilmiş diyet önermektedir. Klinisyen hastayı kalori alımı ve karbonhidrat dağılımı açısından bilgilendirmelidir. %50-60 oranında karbonhidrattan oluşan diyet aşırı kilo alımı ve postprandial hiperglisemi ile ilişkilidir. Bu sebeple karbonhidrat alımı %33-40 ile sınırlandırılmalıdır. Diyete ayrıca %20 protein ve %20 yağ eklenmelidir. Pratikte hastalara 3 ana öğün ve

2 ya da 3 ara öğün tavsiye edilmektedir. Böylelikle glikoz alımı gün içine yayılmakta ve glikoz dalgalanmaları azaltılmaktadır (26).

Egzersizle ilgili gebe olmayan kadınlarla ilgili birçok randomize kontrollü çalışma bulunmasına rağmen bu alanda gebelerde yeterli çalışma ve yayın bulunmamaktadır. Fazla kilolu ve obez kadınlarda egzersiz glisemik kontrolü ve kilo kaybını kolaylaştırabilir. Gebelerde ılımlı bir egzersiz programı GDM tedavisinin bir parçası olarak tavsiye edilmektedir.

4.F. GDM Tedavisinin Düzenlenmesinde Hangi Farmakolojik Tedaviler Etkindir?

Nutrisyon ve egzersiz önerileri ile hedeflenen glikoz seviyelerine ulaşılmadığında farmakolojik tedavi tavsiye edilmektedir. Medikal tedavi olarak insülin ve oral medikasyon eşit etkiye sahiptir ve her ikisi de ilk basamak tedavi olabilir.

Açlık kan glikoz düzeyleri >95 mg/dl; 1. saat glikoz düzeyleri >140 ve 2. saat glikoz düzeyleri >120 mg/dl olan gebelerde diyetle ek olarak sıkı metabolik kontrol için tedaviye plasentayı geçmeyen insülin eklenmektedir. İnsülinin tipik başlangıç dozu 0,7-1 IU/kg/gün'dür. Açlık ve postprandial kan şekerlerinin her ikisinin de yüksek olduğu vakalarda kısa ve orta etkili insülinlerden oluşan çoklu enjeksiyonlar gerekmektedir. Doz ayarlaması kan glikoz düzeylerine göre yapılmaktadır. İnsülin lispro ve insülin aspart gebelikte kullanılmaktadır. İnsülin lispro, regüler insüline göre etki etmeye daha hızlı başlar ve postprandial glikoz konsantrasyonlarının düzenlenmesinde etkindir.

Tablo-8: Sık Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profili

Tip	Etki başlangıcı	Etki piki (saat)	Etki süresi (saat)
İnsülin lispro	1-15 dakika	1-2	4-5
İnsülin aspart	1-15 dakika	1-2	4-5
Regüler insülin	30-60 dakika	2-4	6-8
İzofan insülin süspansiyonu (NPH insülin)	1-3 saat	5-7	13-18
İnsülin zinc süspansiyon	1-3 saat	4-8	13-20
Genişletilmiş insülin zinc süspansiyonu	2-4 saat	8-14	18-30
İnsülin glarjin	1 saat	Pik yok	24

Oral antidiyabetik ajanlardan metformin ve gliburid bu alanda FDA onayı almamış olmasına rağmen GDM'si olan kadınlarda kullanımı giderek artmaktadır. Gliburid; pankreatik b-hücre adenozin trifosfat kalsiyum kanal reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonu ve periferik dokularda insülin sensitivitesini arttıran sülfonilüre grubu bir ajandır. Metformin ise hepatik glukoneogenezi inhibe eden ve periferik dokularda glikoz alımını stimüle eden biguanid grubu bir ilaçtır. Randomize kontrollü çalışmalar ve birçok gözlemsel çalışma oral antidiyabetik ve insülin tedavilerinde maternal glikoz seviyelerinin büyük ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Her iki yöntem de GDM'li hastaların tedavisinde kullanılabilir.

4.G. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

GDM ile komplike gebelerde gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, ölü doğum, preterm eylem, sezeryan ve ek morbiditeler artmaktadır. En önemlisi de GDM'si olan gebeler hayatlarının ilerleyen dönemlerinde diyabet açısından artmış risk taşımaktadırlar. GDM'si olan gebelerin %50'sinde, ortalama 22-28 yıl içerisinde Tip 2 DM gelişmesi beklenmektedir. Tip 2 DM'ye progresyon etnik köken ve obezite varlığından etkilenmektedir. Örneğin GDM tanısı olan Latin Amerikalı kadınların %60'ının 5 yıl içinde Tip 2 DM'ye dönüşmesi beklenmektedir.

GDM'li gebelerden doğan bebeklerde; makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, RDS, operatif doğum, omuz distozisi ve doğum travması açısından artmış risk bulunmaktadır.

GDM fetüsün uzun dönem sağlık sonuçlarıyla da ilişkilidir. GDM'li anne çocuklarının yaşamlarının ileri dönemlerinde obezite ve bozulmuş glikoz tolerans riski artmış gibi görülmektedir.

Pregestasyonel diyabetli kadınların çocuklarından farklı olarak, gerçek GDM'li kadınların çocuklarında fetal yapısal malformasyon riski artmamıştır.

Pregestasyonel diyabeti olup zayıf prekonsepsiyonel glikoz kontrolü, artmış spontan abortus ve fetal malformasyon riski ile ilişkilidir.

Maternal hiperglisemi, fetal insülinin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin aşırı üretimine sebep olmaktadır ki bu da makrozomi ve buna eşlik eden operatif doğum, omuz distozisi ve doğum travmasını da içeren risklere sebep olmaktadır. Diğer taraftan, vasküler hastalığı olan diyabetik annelerde intrauterin büyüme geriliği görülebilmektedir.

DAÇ'de respiratuar distres sendromu, hipoglisemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi neonatal komplikasyonlar bulunabilir. Ek olarak, bu çocuklar uzun dönemde diyabet geliştirmeye ve obeziteye daha yatkındırlar. Fetüs maternal hiperglisemiye hayat boyu artmış diyabet riskini gösteren pankreas hiperplazisi ve artmış bazal insülin sekresyonu ile cevap verir.

Diyabetik kadınlarda ayrıca preeklampsi, preterm doğum ve tip 1 diyabetlilerde diyabetik ketoasidozu içeren komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır.

4.H. Doğum

İyi glisemik kontrolü olan ve başka antenatal problemi olmayan kadınlarda bekleme yönetimi uygundur. Birçok iyi glisemik kontrolü olup medikal tedavi alan kadında 39. haftadan önce doğum gerekliliği bulunmamaktadır. Makrozomi şüphesi olan fetüslerde doğum travmasını azaltmak için sezeryan yapma konusunda literatürdeki veriler yetersizdir. Makrozomi; GDM'de daha sıktır ve omuz distozisi görülme oranı daha yüksektir.

4.I. Postpartum Tarama

GDM'nin karbonhidrat intoleransı doğum sonrası sıklıkla çözülmesine rağmen hastaların 1/3'ünde postpartum diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı tespit edilebilmektedir. Postpartum 6-12. haftalar arasında GDM'si olan hastalara Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozunu tespit etmek için tarama yapılması önerilmektedir. GDM'si olan kadınlarda GDM olmayanlara göre Tip 2 DM riski 7 kat artmaktadır. Açlık glikoz düzeyi veya 75 gram OGTT postpartum dönemde diyabet tanısı koymak için uygundur. Açlık glikozu bakılması kolaydır. 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışma Grubu'nun önerisine göre GDM'li hastaların 6-12. haftalarında 75 gram OGTT ile taranmalarını önermektedir. ADA, tarama testinin sonucu normal ise testin 3 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 02.07.2013 tarihli ve 2013-12/6 nolu etik kurulu kararı ile obstetri polikliniğine 01.01.2011-01.07.2013 tarihleri arasında başvuran ve çalışmayı kabul eden, gebeliğinin ilk trimesterinde rutin gebelik testleri istenip 24. haftasında 50 gram glikoz tolerans testi için başvuran 72 gestasyonel diyabet tanılı hasta ile gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan 62 hastayı içermektedir. Çalışma, retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır.

Lipid profili ilk trimesterde başvuran ve ultrason ile intrauterin gebeliği teyit edilen gebelerde rutin laboratuvar tetkikleri arasında istendi. Hastalara gebeliğin 24. haftasında 75 gram glikoz tolerans testi uygulandı.

Gestasyonel diyabet tanısı almayan ve ilk trimesterde lipid profili bakılmış olan gebeler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, bağı dokusu hastalığı, kronik böbrek hastalığı, lösemi, sigara içimi, erken membran rüptürü ve aktif enfeksiyon varlığı olan gebeler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin yaşları, gravida-pariteleri, gestasyonel haftaları, vücut kitle indeksleri, ilk trimester LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ve 75 gram glikoz tolerans testi sonuçları kaydedildi. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan ve almayan grupların ilk trimester lipid düzeyleri karşılaştırıldı.

Maternal açlık kan örneği 10-20nci gebelik haftaları arasında gece açlığını takiben alınmıştır. Serum trigliserid düzeyi; gliserol fosfat oksidaz yöntemi ile serum kolesterol düzeyi; kolesterol oksidaz yöntemi ile analiz edilmiştir. Serum HDL kolesterol düzeyi ise ultrasentrifuj ve kimyasal ayrıştırma ile diğer lipoproteinlerden ayrılarak ölçülmüştür.

Hastalar 75 gr GTT için testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alındılar. Yaklaşık 10-16 saatlik açlık sonrası 0. dakikada ilk kan örnekleri alındı. Sonrasında 5 dakika

içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz hastaya içirildi. 1.ve 2.saatte venöz kandan kan şekeri düzeyine bakıldı.

Gebelik sonuçları ile ilgili bilgiler, gebeliği hastanemizde takip edilen hastalarda hastanemizdeki kayıt bilgilerinden, takipleri hastanemizde başlayıp dış merkezde devam eden hastalar için ise telefonla görüşme yapıp, ayrıntılı bilgi alınarak öğrenilmiştir

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri "SPSS 22,0 for Windows" istatistiksel analiz paket programında yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için dağılım özelliklerine göre bağımsız örnekler için t-test (normal dağılım) veya Mann Whitney U test (normal dağılım olmayanlar) yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve türevleri uygulandı. Çift yönlü p değeri $<0,05$ olduğunda gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri polikliniğine 01.01.2011-01.07.2013 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen 134 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastaların 72'sini (%53,7) GDM tanılı hastalar, 62'sini (%46,3) kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların dağılımı tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Çalışmamızdaki Hastaların Dağılımı

	Sayı	(%)
GDM	72	53,7
Kontrol	62	46,3
Toplam	134	100

Çalışmaya dahil edilen 72 GDM olgusunun medyan yaşı 33 idi. Hastaların medyan gravidaları 2, medyan gebelik haftaları 9 hafta+6 gün, medyan yaşayan sayısı 1 idi. Gravida, gestasyon haftası ve yaşayan sayılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Hastaların medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 28,4 idi. VKİ açısından kontrol grubuyla çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,01$). Hastaların demografik özellikleri tablo-10' da özetlenmiştir.

Tablo-10: Demografik Veriler ve İstatistikleri

	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p
Yaş (Yıl)	29 (26-33)	33 (29-36)	<0.01
Gestasyon Haftası	9+3 Hafta (12 Gün)	9+6 Hafta (10 Gün)	0,174
Gravida	2 (1-3)	2 (2-4)	0,227
Abortus	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0,746
Yaşayan	1 (0-1)	1 (0-2)	0,053
Vki	24,5 (22,2-26,4)	28,4 (24,3-32,7)	<0,01

GDM grubundaki gebelerin total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ortalamaları ile kontrol grubunun total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Her iki grubun HDL düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların laboratuvar verileri ve istatistikleri Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Laboratuvar Verileri

	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p
Total Kolesterol (sd)* mg/dl	172,8 (±33,4)	213,8 (±47,5)	<0,01
Trigliserid (sd) mg/dl	112,35 (±37,3)	171,7 (±77,7)	<0,01
LDL (sd) mg/dl	93,8 (±23,6)	140,1 (±63,9)	<0,01
HDL (sd) mg/dl	55,9 (±12,5)	51,9 (±12,1)	0,066

*sd: standart deviasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diyabet tanısında, 50 gram glikoz tolerans testi ile tarama sonrasında, 100 gram glikoz tolerans testi ile tanı koymak rutin bir yaklaşım iken, son yıllarda HAPO (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) çalışması başta olmak üzere birçok yayında tek basamaklı 75 gram GTT ile GDM tanısı konmakta ve bunun sonucunda GDM ve komplikasyonlarının yönetiminde daha başarılı olunmaktadır.

Gebelik diyabetinin klinik olarak tanınması temel olarak gebelik komplikasyonlarını önlemek, fetal ve neonatal sonuçları iyileştirmek ve gelecek nesillerdeki uzun dönem etkilerini önlemek açısından önem taşır (27). GDM tanısını erken koymak için alternatif yöntemlerin bulunması ile tanı ve tedavi basamakları daha erken gebelik haftalarına çekilip, GDM'nin potansiyel etkilerine daha erken müdahale edilmesi son yıllarda araştırma konusu olmuştur.

Son yıllarda glikoz yükleme testinin fetüse olumsuz etkileri olduğuna dair endişelerin artmasıyla, hekimler GDM taramasına kan şekeri takibi, HbA1c tetkiki gibi alternatif yöntemlere yönelmektedir.

Normal sınırlar içerisinde tespit ettiğimiz açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerinde de kötü gebelik sonuçlarının görülmesi, tarama modellerinde yeni eşik değerlerin kullanılması ya da kötü gebelik sonuçlarına etki edebilecek insülin rezistansı, hiperlipidemi ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri başta olmak üzere ek faktörlerin araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda GDM grubunda kontrol grubuna göre ilk trimesterde TK, TG ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olması bu konuda daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Gebelikteki lipid fizyolojisi ve patofizyolojisi geniş popülasyonlarda henüz çalışılmamıştır. Gebelikte TK, LDL, HDL ve TG'nin normal aralıkları ve gebelik esnasındaki değişimleri henüz tam tanımlanmamıştır. Benzer şekilde

gebelik sonuçlarına etkisi ve konsepsiyon öncesi ile gebelik esnasındaki anormal lipid düzeylerinin ne olması gerektiği de net olarak tanımlanmamıştır.

TK ve/veya TG yüksek düzeyleri, preterm doğumlar, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve LGA ile ilişkili bulunmuştur. Diğer bir yandan TK düzeylerinde azalma preterm doğum ve SGA'lı bebek ile ilişkilidir. Literatürdeki birçok çalışma 2. ve 3. trimester lipid profiline odaklanmakta ve erken gebelikte lipid profilinin gebelik sonuçlarına etkisi hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kourtis ve ark. (28) hipertrigliserideminin GDM'si olan gebelerdeki esas lipid bozukluğu olduğunu ve özellikle ikinci ve üçüncü trimesterler arasında anlamlı bir artış olduğunu tanımlamıştır.

Wiznitzer ve ark. (29) lipid düzeylerinin gebelikte büyük ölçüde değiştiğini ve en az değişimin konsepsiyon sonrası, en çok değişimin de doğum öncesi olduğunu tanımlamıştır. GDM ve preeklampsi insidansının hiperlipidemik grupta daha yüksek olduğu, GDM ve preeklampsi insidansının TG düzeylerinin artması ile korele olduğu bulunmuştur. Fakat azalmış HDL düzeyleri ile GDM ve preeklampsi insidansı arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da HDL düzeylerinde GDM ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır.

Vrijkotte ve ark. (30) yayınladıkları ABCD çalışmasında gebelik esnasında ölçülen maternal artmış TG düzeylerinin gebelik komplikasyonları ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Gebelik planlayan, hiperlipidemisi olan kadınlara yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekli ise medikal tedavi ile lipid profilinin gebelik öncesinde düzeltilmesinin gebelikte oluşabilecek komplikasyonları ve kötü obstetrik sonuçları engelleyebileceği kanısına varılmıştır.

Napoli ve ark. (10) yayınladığı FELIC çalışmasında, gebelik esnasındaki maternal hiperkolesteroleminin fetal aortada uzun dönem sert-yağ plaklarının oluşumuna ve sonrasındaki ateroskleroz oranında artmaya sebep olduğu bulunmuş ve anneye verilecek olan kolesterol düşürücü tedavinin çocuklarda aterosklerozu önleyebileceği öngörülmüştür.

Mudd ve ark. (31) yaptığı çalışmaya göre düşük TK, HDL, LDL düzeylerinin artmış medikal endike preterm doğum oranları ile ilişkili iken; artmış TK, LDL ve TG düzeylerinin spontan preterm doğumlar ile ilişkili bulunmuştur. Gebelikte artmış lipid düzeylerinin gebelik sonuçlarına etkisinin daha iyi anlaşılması için bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulacağı belirtilmiştir.

Leiva ve ark. (32) ise maternal suprafizyolojik kolesterol düzeylerinin patolojik olduğunun ve umbilikal vande reaktiviteye sebep olarak disfonksiyona sebep olduğunu ve bunun fetal gelişme geriliği ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Mc Growder ve ark. (33) yapmış olduğu bir çalışmada GDM oranlarının artmış TK ve TG düzeyleri ile açıkça ilişkili olduğu bulunmuştur. Dislipidemi olan gebelerde preeklampsi oranları da artmaktadır. GDM'si olduğu tespit edilen gebelerde artmış lipid düzeylerinin tespit edilmesiyle preeklampsinin erken tanısında bir belirteç olabileceği vurgulanmaktadır.

Toescu ve ark. (34) GDM grubundaki trigliseridlerdeki yükselmenin daha erken dönemde ortaya çıktığını savunmuşlardır.

Merzouk ve ark. (35) yaptığı çalışmadaki GDM grubunda trigliseridlerin ilk trimesterden itibaren yükselmeye başladığı tespit edilmiş. Bu durum GDM grubunda insülin direncinin ilk trimesterden itibaren artmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüş. Diyabetik gebelerde glisemik kontrol kötüleştikçe trigliseridlerin yükseldiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamız sonuçları bu çalışmadaki bulgularla örtüşmektedir.

HAPO çalışmasında gebenin glikoz tolerans testinde her bir değer ile gebelik sonuçları arasında doğrusal bir bağlantı olduğunun ve her bir değer artışı ile gebelik sonuçlarının olumsuz etkilenme oranının arttığının bulunmasıyla, 75 gram GTT ile tek basamaklı yaklaşım gündeme gelmiştir. Yine bu çalışmada GDM tanısı koyulmayan fakat obez olan gruba diyet ve egzersiz önermenin gebelik sonuçlarını olumlu etkilediği görülmüştür.

Gebelik öncesi obez olan hastalarda diyabet gelişmemesine rağmen fetüs üzerinde olumsuz etkilerinin olması ve gebelikte kilo artışının kontrol altına alınmasının gebelik sonuçlarını iyileştirdiğinin saptanması konuyu daha da önemli kılmaktadır. Bu çalışmada da GDM grubunun VKİ oranları kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup bu gruptaki hastaların erken dönemde lipid profil yüksekliğinin tespit edilmesiyle GDM açısından uyarıcı bir faktör olacağı düşünülmüş, hastaların erken dönemde diyet ve egzersiz programına alınarak GDM ve buna bağlı komplikasyonların azaltılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada da ilk trimesterde lipid profiline bakılıp 75 gram GTT uygulanmıştır. İlk trimesterde TK, LDL ve TG yükseklikleri ile GDM tanısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. 75 gram GTT'de WHO'nun önerisi olan 2 basamaklı GTT sistemine göre daha fazla gebenin GDM tanısı alması sebebiyle bu çalışmada yalancı pozitiflikler olabilir. Fakat bu sayede GDM tanısında yalancı pozitiflik oranı artsa dahi, bu tanıyı alan olgularda diyet ve egzersiz uygulamasının gebede kilo artışını kontrol altına alan ve ayrıca gebelik sonuçları üzerine olumlu etki sağlaması testin güvenilirliğini arttırmaktadır.

Gebeliğin erken döneminde maternal obezitenin ve metabolik sendrom varlığının fetüse kısa ve uzun dönemde olumsuz etkilerinin olduğu da tespit edilmiştir. Çok ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezitenin önlenebilir obstetrik komplikasyonlar açısından önemi tartışılmazdır. Bu çalışmada GDM grubunda VKİ düzeyinin yüksek bulunması bu düşüncüyü desteklemektedir.

HAPO çalışmasında GDM'si olmayıp obez olan kadınlarda yenidoğan kilosunun normal VKİ'ye sahip kadınlara oranla 174 gram daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

GDM grubundaki artmış trigliserid, kolesterol, VLDL ve LDL düzeyleri gebelikle birlikte üretimin artmasına veya insülin direncine bağlı olarak lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlıdır.

Annenin yaşı, gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alımı potansiyel olarak lipid düzeylerini etkileyebilir. Çalışmamızda GDM grubunda ortalama anne yaşının kontrol grubuna göre daha yüksek oluşu glikoz toleransı artan yaşla birlikte bozulması sebebiyle olabilir.

Sommer ve ark. (36) maternal glikoz ve HDL kolesterol düzeylerinin yenidoğanın doğum ağırlığı ile açlık ve 2. saat glikoz düzeyinin cilt kalınlığını öngörücü faktörler olduğunu tespit etmişlerdir.

Di Cianni ve ark. (37) yaptıkları bir çalışmada gebelik öncesi VKİ ve son trimesterdeki açlık maternal serum TG düzeyleri bağımsız olarak neonatal doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Ryckmann ve ark. (38) yayınladığı metaanalizin sonucunda, TG düzeyleri GDM'si olan kadınlarda insülin direnci olmayan kadınlara kıyasla açıkça yüksek bulunmuş ve bu bulgu tüm gebelik boyunca sürmüştür.

Koukkou ve ark (39) özellikle TG yüksekliğinin GDM'yi indükleyen risk faktörlerinden olduğunu, fakat LDL düzeyleri ile ilişkinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada ilk trimesterde bakılan lipid profilinin GDM'yi ön görmede erken bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. İlk trimesterde bakılan lipid profilinde yükseklik saptanan hastalarda GTT erken haftalara alınarak, GDM tanı ve tedavi süreci hızlandırılıp GDM'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi sağlanacaktır. İlk trimesterde lipid profili yüksekliği olan hastalarda VKİ'nin de yüksek olduğu saptanmış olması ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin, gebelikte de gestasyonel diyabet ve buna bağlı maternal ve fetal komplikasyona neden olabileceği kanısına varılmıştır. Bu sebeple obez hastalara gestasyonel diyabet tanısı alsın ya da almasın diyet ve egzersiz programları önerilmelidir. İlk trimester lipid profili yüksekliği tespit edilen hastalar GDM açısından yakın takip edilmelidir. Daha geniş gruplar üzerinde yapılacak prospektif çalışmalar ile ilk trimesterdeki hiperlipideminin GDM'yi ön görmedeki etkinliği daha net bir şekilde ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406–16.
2. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 1997;20:785–91.
3. Karam JH. Diabetes mellitus: Perspectives on therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:433–56.
4. Langer OM. Fetal Macrosomia: Etiologic Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:283–97.
5. Kjos SL BT. Gestational Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341:1749–56.
6. Çok T, Tarim E BT. Isolated abnormal value during the 3-hour glucose tolerance test: which value is associated with macrosomia? *J Matern Fetal Neonatal Med .* 2011;24:1039–41.
7. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2003;26:193–8.
8. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980;29:1023–35.
9. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005;22:21–5.
10. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100:2680–90.
11. Spellacy WN, Ashbacher LV, Harris GK et al. Total cholesterol content in maternal and umbilical vessels in term pregnancies. *Obs Gynecol .* 1974;44:661–5.
12. Narverud I, Iversen PO, Aukrust P et al. Maternal familial hypercholesterolaemia (FH) confers altered haemostatic profile in offspring with and without FH. *Thromb Res .* 2013;131:178–82.
13. Palinski W. Maternal-fetal cholesterol transport in the placenta: good, bad, and target for modulation. *Circ Res.* 2009;104:569–71.
14. W P, C N. Impaired fetal growth, cardiovascular disease, and the need to move on. *Circulation.* 2008;117:341–3.
15. Edison RJ, Berg K, Remaley A et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 2007;120:723–33.
16. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul*

- Integr Comp Physiol. 2010;299:711–22.
17. Barrett HL, Dekker Nitert M, McIntyre HD et al. Normalizing metabolism in ic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care*. 2014;37:1484–93.
 18. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:4539.
 19. ACOG Practice Bulletin No. 30: Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2001;98:525–38.
 20. Cousins L. Insulin Sensitivity in Pregnancy. *Diabetes*. 1991;40:39–43.
 21. Karam JH. Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus. *Perspect Ther*. 1992;21:433–56.
 22. Spellacy WN. Carbohydrate metabolism in pregnancy. In: Fuchs F KA, editor. *Endocrinology in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia: Harper and Row; 1983: 161–75.
 23. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991;40:18–24.
 24. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *Br Med J*. 1970;1:657–9.
 25. Cameron F. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *Am diabetes Assoc*. 2006;35:386–90.
 26. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno SLB et all. *Williams Obstetrics*. 24th ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Levano, Steven L. Bloom, Catherine Spong JD, editor. New York: Mc Graw Hill; 2014. 1376 .
 27. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). *Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes*. R Coll Obstet Gynaecol - Sci Impact Pap. 2011;1–6.
 28. Kourtis A, Makedou K, Giomisi A, et all. Lipid profile in women with gestational diabetes mellitus. *Endocr Abstr*. 2010;22:342.
 29. Arnon Wiznitzer; Amit Mayer; Victor Novack et all. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:1–8.
 30. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, et all. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3917–25.
 31. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, et all. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:726–35.
 32. Leiva A, de Medina CD, Salsoso R, et all. Maternal Hypercholesterolemia in Pregnancy Associates With Umbilical Vein Endothelial Dysfunction: Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arginase II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2444–53.
 33. Mcgrowder D, Grant K, Irving R, et all. Lipid profile and clinical characteristics of women with gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *JMB*. 2009;28:72–81.
 34. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et all. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies

- complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:93–8.
35. Merzouk H, Madani S, Korso N et al. Maternal and fetal serum lipid and lipoprotein concentrations and compositions in type 1 diabetic pregnancy: relationship with maternal glycemic control. *J Lab Clin Med*. 2000;136:441–8.
 36. Sommer C, Sletner L, Mørkrid K, et al. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring's birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:84.
 37. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med*. 2005;22:21–5.
 38. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122:643–51.
 39. Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol*. 1996;49:634–7.

EKLER

EK-1: Tablolar Dizini

Tablo-1: Gebelik ve Normal Lipid Seviyeleri.....	7
Tablo-2: Fredrikson Sınıflaması	8
Tablo-3: WHITE Klasifikasyonu.....	10
Tablo-4: GDM-Düşük Risk Grubu	15
Tablo-5: GDM-Yüksek Risk Grubu.....	15
Tablo-6: Gestasyonel Diyabet Tarama ve Tanısında ACOG İki Basamaklı Yaklaşımı	17
Tablo-7: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri İçin Aralıklar	18
Tablo-8: Sık Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profili.....	21
Tablo-9: Çalışmamızdaki Hastaların Dağılımı	26
Tablo-10: Demografik Veriler ve İstatistikleri	27
Tablo-11: Laboratuvar Verileri.....	28

EK-2: Şekiller Dizini

Şekil-1: Anne ile fetüs arasındaki transplasental geçiş 9

Şekil-2: Gebelikteki hormon seviyeleri 12



EK-3: Kısaltmalar

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

Apo: Apolipoprotein

CDA: Canadian Diabetes Association

DM: Diyabetes mellitus

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GH: Büyüme Hormonu

HAPO: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HPL: Human plasental laktojen

IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group

IDL: Ara dansiteli lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LPL: Lipoprotein lipaz

NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu

PAH: Periferik arter hastalığı

PKOS: Polikistik over sendromu

sd: Standart deviasyon

TG: Trigliseridler

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO: World Health Organization

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince her konuda destekleyen ve yardım eden saygı değer hocam Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hakan Ozan'a, tez konusu bulmamda ve kaynaklara ulaşmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Aral Atalay'a, tez çalışmamda bana büyük bir sabır ve anlayışla destek veren, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve bilimsel açıdan ve insani değerler açısından hep örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Kemal Özerkan'a, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm doktor arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme, bu zor süreçte desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Orçun Oral'a ve biricik kızım Hilal Oral'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

11.06.1986 tarihinde Balıkesir’de doğdum. İlkokulu Manisa Kalınharman İlkokulu’nda, ortaokulu Balıkesir Çiğdem Batubey İlköğretim Okulu’nda, liseyi Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi’nde okudum. 2004 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım. 2010 yılında mezun olduktan sonra 2010 Tıpta Uzmanlık Sınavı’nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi yapmaya hak kazandım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.