



**T.C**  
**AMASYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**TROMBOSİT PROFİLİNİN GESTASYONEL DİYABET**  
**ÖNGÖRÜSÜNDEKİ ROLÜ**

**Dr. Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**AMASYA**  
**2020**



**T.C**  
**AMASYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**TROMBOSİT PROFİLİNİN GESTASYONEL DİYABET**  
**ÖNGÖRÜSÜNDEKİ ROLÜ**

**Dr. Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**  
**Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr.Osman Fadıl KARA**

**AMASYA**  
**2020**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK'e ait "Trombosit Profilinin Gestasyonel Diyabet Öngörüsündeki Rolü" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:20/11/2020

Jüri Başkanı Prof. Dr. Osman Fadıl KARA  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Pervin KARLI  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Davut GÜVEN  
Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih ve  
...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cafer POLAT

Dekan

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Osman Fadıl KARA'ya, tez sürecinde sağladıkları katkılardan ötürü ve eğitimimde her zaman yanımda olan Doç. Dr. Pervin Karlı'ya, Dr. Öğr. Gör. Aysun Tekeli Taşkömür'e, Dr. Öğr. Gör. Banuhan Şahin'e, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ki varsınız dediğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince beni daima yüreklendiren, tezimin her aşamasında yanımda olan, uzmanlık eğitimimdeki katkısından dolayı eşim Op. Dr. Metin ŞENTÜRK'e, varlığıyla hayatımın anlamı olan canım kızım Mihri Su'ya ve yaşamım boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme tüm kalbimle sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

## ÖZET

Trombosit Profilinin Gestasyonel Diyabet Öngörüsündeki Rolü

Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

Tıpta Uzmanlık Tezi,2020

Danışman: Prof. Dr. Osman Fadıl KARA

**Amaç:** Çalışmamızda GDM olan ve olmayan gebelerin oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve diğer hemogram parametrelerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın amacı bu parametrelerin GDM riskini öngörmedeki yararının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma tanımlayıcı, retrospektif ve kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmamıza 01 Ocak 2019- 31 Ocak 2020 tarihleri arasında Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 218 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tam kan sayımı parametreleri, ultrason bulguları, tam idrar tetkiki, birinci trimester kan glukozu, vücut kitle indeksi, yaş, gravide parametreleri incelenmiştir. Sonuçlar retrospektif olarak incelenmiş ve gestasyonel diyabet hastalığı ile istatistiksel anlamlılık ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İncelenen gebelerden GDM tespit edilen ve edilmeyenler arasında yaş, beden kütle indkesi (BKİ), obezite durumu ve gravida sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). HbA1c, hematokrit ve birinci trimesterdeki kan glukozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p=0.048$ ;  $p=0.024$ ;  $p=0.038$ ). Hemoglobin, platelet sayısı, MPV, MCV, MCH ve MCHC değerleri ile nötrofil, lenfosit, monosit ve bazofil sayıları, idrar dansitesi ve femur uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). NLO, NMO, PLO, MEO, PMPVO ve PNO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** HbA1c, hematokrit ve birinci trimesterdeki kan glukozu GDM ön tanısı için bir belirteç olabilir. İlaveten diğer parametreler açısından prospektif dizayn edilmiş daha fazla sayıda hastada yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** OGTT, Glukoz, MPV, NLO, PLO, Birinci trimester kan glukozu

## ABSTRACT

The Role Of The Thrombocytes Profile In The Prediction Of Gestational Diabetes

Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK

Amasya University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology

Specialization Thesis,2020

Supervisor: Prof. Dr. Osman Fadıl KARA

**Objective:** In our study, the results of oral glucose tolerance test (OGTT) and other hemogram parameters of pregnant women with and without GDM were compared. The aim of our study is to investigate the benefit of these parameters in predicting GDM risk.

**Materials and Methods:** The study was planned as a descriptive, retrospective and cross-sectional study. It was included 218 pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Amasya Sabuncuoğlu, Şerefeddin Training and Research Hospital between January 01, 2019 and January 31, 2020. It was examined complete blood count parameters, ultrasound findings, complete urinalysis, first trimester blood glucose, body mass index, age, and gravide parameters the patients we included in the study. The results were analyzed retrospectively and was evaluated the statistical significance relationship with gestational diabetes.

**Results:** There was no statistically significant difference in age, body mass index (BMI), obesity status and number of gravida between the pregnant women who were examined and those without GDM ( $p > 0.05$ ). The hemoglobin, platelet count, MPV, MCV, MCH and MCHC values, and neutrophil, lymphocyte, monocyte and basophil counts, urine density and femur length were statistically significant. There was no difference ( $p > 0.05$ ). No statistically significant difference was found in terms of NLO, NMO, PLO, MEO, PMPVO and PNO values ( $p > 0.05$ )



**Conclusion:** HbA1c, hematocrit and blood glucose in the first trimester may be predictors of GDM. In addition, we think that further studies are needed in a prospective design in more patients in terms of others parameters.

**Keywords:** OGTT, Glucose, MPV, NLO, PLO, First trimester blood glucose

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI</b>	iii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	ix
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	xi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	xiii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.2. Gestasyonel Diyabetin Sınıflandırması	5
2.3. Tarihçe	6
2.4. Epidemiyoloji	7
2.5. Risk Faktörleri	8
2.6. Patofizyoloji	9
2.7.1 Gestasyonel Diyabette Tarama	10
2.7.2. GDM Taramasında Diğer Yöntemler	14
2.8 Maternal ve Fetal komplikasyonlar	15
2.9.GDM'li Hasta Takibi	16
2.9.1. Gestasyonel Diyabette Kan Glukoz Düzeyi Takibi	17
2.10.Tedavi	19
2.10.1.Nonfarmakolojik Tedavi	19
2.10.2. Farmakolojik Tedavi	20
2.11. Antenatal Fetal Testler ve Doğumun Zamanlaması	24
2.12. Doğum	25
2.13. Postpartum Yönetim ve Takip	26

2.14. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi-MPV)	28
2.15. Nötrofil lenfosit oranı (NLO)	28
2.16. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>30</b>
3.1. Etik Kurul İzni	30
3.2. Çalışmanın Özellikleri	30
3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri	30
3. 4. Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri	30
3.5. Laboratuvar Verileri	30
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	31
<b>4. BULGULAR</b>	<b>32</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>8.EKLER</b>	<b>57</b>
<b>9.ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>60</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus  
BKİ: Beden Kütle İndeksi  
MPV: Mean Platelet Volüm  
MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin  
MCV: Mean Corpuscular Volume  
MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration  
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı  
NMO: Nötrofil/Monosit Oranı  
PLO: Platelet/Lenfosit Oranı  
MEO: Monosit/Eozinofil Oranı  
PMPVO: Platelet/MPV Oranı  
PNO: Platelet/Nötrofil Oranı  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
DM: Diyabetes Mellitus  
AKŞ: Açlık Kan Şekeri  
ADA: American Diabetes Association  
TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği  
HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes  
IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group  
LGA: Large of Gestational Age  
SGA: Small of Gestational Age  
CPD: Cephalo Pelvic Disproportion  
SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose  
ACOG: The American College of Obstetricians  
FDA: Food and Drug Administration  
PKOS: Polikistik Over Sendromu  
NPH: Neutral Protamine Hagedorn  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
IL: İnterlökin  
TNF: Tümör Nekroz Faktör

CRP: C\_Reaktiv Protein

HbA1c: Hemoglobin A1c

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> GDM'nin dünyadaki prevalansı	7
<b>Şekil 2:</b> İki aşamalı ve tek aşamalı GDM Taraması ve tanısı.	13
<b>Şekil 3.</b> Postpartum Tarama Sonuçlarının Yönetimi	27
<b>Şekil 4.</b> Gebelerin GDM durumuna göre HbA1c, Hematokrit ve Birinci Trimester Kan Glukoz düzeyinin dağılımı	35

**TABLolar**

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012)	4
<b>Tablo 2.</b> WHITE Klasifikasyonu	6
<b>Tablo 3.</b> HAPO çalışması- perinatal sonuçlar	11
<b>Tablo 4.</b> Gestasyonel diyabet tanı kriterleri	12
<b>Tablo 5.</b> GDM için önerilen tanı kriterleri	12
<b>Tablo 6.1.</b> Gebelerin GDM durumuna göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	32
<b>Tablo 6.2.</b> Gebelerin GDM durumuna göre bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı	34
<b>Tablo 6.3.</b> Gebelerin GDM durumuna göre bazı oranların dağılımı	36
<b>Tablo 6.4.</b> Bazı olası prediktörlerin GDM'yi öngörmedeki bağımsız etkileri (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabet, gebelik ile ortaya çıkan veya tespit edilen karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. GDM sıklığı, etnik gruba, sahip olduğu risk faktörlerine, kullanılan tarama metodu ve tanı kriterlerine bağlı olmakla beraber yüzde 1 ile 28 arasında değişmektedir. GDM sıklığı obezite, Tip 2 diyabet ve glikoz tolerans bozukluğu sıklığının artışına paralel olarak artmaktadır [1,2].

Gebelik ile birlikte vücutta birçok endokrinolojik değişiklik olur. Gebelikte maternal karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler olur [3].

Nondiyabetik bir gebenin ilk trimestirda insülin etkili estrogen ve progesteron nedeniyle kan şekeri düzeyi azalabilir. Fakat ilerleyen gebelik haftalarında glukoz toleransı bozulmaya başlar [4].

Gebelik ile birlikte vücutta yağ yakımı ve karaciğerde gerçekleşen glikoneojenez artar. İkinci trimesterde insülinemi de artmaya başlar. Plasentanın laktojen etkisi ile, glukoz toleransı azalır ve insülinemi yükselir. Tüm bu nedenlerden GDM ortaya çıkar ve diyabet mevcutsa latent hale gelir [5].

GDM ile ilişkili çok sayıda olumsuz maternal, fetal ve neonatal morbidite bulunmaktadır. Gestasyonel diyabette anne hipoglisemi, hiperglisemi atakları, enfeksiyonlara yatkınlık, polihidramnios, gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış, fetal makrozomi ve prezentasyon anomalilerine bağlı preterm doğum ve sezaryen ile doğum oranında artış riskleri taşımaktadır. Gestasyonel diyabette bebekte makrozomi, polisitemi, hiperviskozite, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, respiratuvar distres sendromu gibi neonatal morbiditeler, ani bebek ölümü, preterm doğum, operatif doğum, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması gibi doğum travmaları görülebilir [2].

GDM taraması yapılırken hastadan detaylı anamnez alınması gerekir. Anamnezinde risk faktörü olmayan gebelere erken haftalarda OGTT yapmak uygun değildir. GDM taramasında OGTT testi iki farklı şekilde uygulanabilir. Bunlardan biri 75 gr oral glukoz tolerans testi diğeri ise 50 gr tarama testidir. 50 gr OGTT pozitif gelmesi durumunda 100 gr OGTT yapılmaktadır [6]. OGTT hasta tarafından



uygulanması zor, zaman gerektiren, bazı gebeler tarafından intolerans oluşabilen bir testtir. Gebelerin bir kısmı testi tolere edemez ve şiddetli bulantı kusma nedeniyle test tamamlanamaz. Uygulanma şekline göre hastanın gecedan orali kapatılmalıdır. OGTT en az 3 kez kan alınması gereken oldukça zaman alan bir testidir [7].

Uzun süredir devam etmekte olan çok sayıda araştırma olmasına rağmen, gestasyonel diyabet taramasına yönelik ortak bir görüş birliği elde edilememiştir. Günümüzde kullanılmakta olan tarama metodları uygulanımı zor ve tedavi masrafları yüksektir. Bu nedenle GDM riski öngörüsünde anlamlı olabilecek testler değer kazanmaktadır. Ortalama trombosit hacminin GDM öngörüsünde anlamlı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Tam kanda trombosit profiline anlamlı olabileceğine dair çalışmalar ise sınırlıdır.

Bu çalışmada trombosit profiline gestasyonel diyabet öngörüsünde kullanılabilirliği ve hastalıkla olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarlılığının azalması sonucu organların uzun süre hiperglisemi etkisinde kaldığı bir grup metabolik hastalıktır. Hastalık ilerleyen dönemlerde etkisini açlık hiperglisemisi ile göstermektedir. DM hastaları erken dönemde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glukoz intoleransı ile ortaya çıkabilir. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur [8].

Tip 1 Diyabetes Mellitus: Pankreasın otoimmün  $\beta$  hücre harabiyetine bağlı olarak insülin eksikliğine neden olan bu durum insülin bağımlı ya da juvenil başlangıçlı diyabet olarak tanımlanır. Genel olarak Tip 1 diyabet 30 yaş altında görülmektedir ve nadiren ilk kez gebelikte ortaya çıkar. Bu hastaların yaklaşık %85-90'ında adacık hücre antikoları, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikolar ve bazı tirozin kinaz otoantikoları görülmüştür. Tip 1 diyabetik hastalarda ekzojen insüline tam bağımlılık nedeniyle ketoasidoz riski artmaktadır. Tip 1 diyabet genel olarak %0,1-0,4 arasında görülmektedir [8].

Tip 2 Diyabetes Mellitus: Pankreasın  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu ile birlikte insülin salınımında bozukluk ve buna eşlik eden periferik insülin direnciyle karakterize metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet tüm diyabetik hastalara oranla yaklaşık %90-95'inde görülür. Tip 2 diyabette obezite önemli bir risk faktörüdür ve obezite sonucu gelişen periferik insülin direncinin  $\beta$ -hücre harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların genel olarak ekzojen insülin ihtiyacı olmaz. Tüm yaşlarda görülebilmesine rağmen Tip 1 diyabetin aksine genellikle 30 yaştan sonra ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli ebeveynlerin çocuklarında diyabet gelişme riski %60-75 civarındadır. Tip 2 diyabette ketoasidoz riski düşüktür ve non-ketotik hiperosmolar koma ile daha sık karşıımıza çıkarlar [8].

Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gebelik ile birlikte ortaya çıkan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. GDM ilaç kullanmadan diyet ile regüle edilebiliyorsa

diyet kontrollü GDM ya da sınıf A1GDM olarak tanımlanır. GDM ilaç ile kontrol altına alınabiliyorsa sınıf A2GDM olarak tanımlanır. Hastaların gebelik öncesi diyabet taması yapılmadığından, pregestasyonel diyabeti, GDM' den ayırmak zordur [8].

**Tablo 1.** Gebelikte diyabet için önerilen sınıflama sistemi (ADA, 2012)

Gestasyonel Diyabet	Gebelikte tanı alan, aşikar olmayan ya da aşikar diyabetten net ayırt edilemeyen diyabet
Tip 1 Diyabet	Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan $\beta$ hücre yıkımından kaynaklanan diyabet
	1.Vasküler komplikasyonsuz
	2.Vasküler komplikasyonlu
Tip 2 Diyabet	Artmış insülin direncine bağlı yetersiz insülin salgılamından kaynaklanan diyabet
	1.Vasküler komplikasyonsuz
	2.Vasküler komplikasyonlu
Diyabetin diğer tipleri	Genetik kökenli, pankreatik hastalıkla ilişkili, ilaç ya da kimyasal kaynaklı

## 2.2. Gestasyonel Diyabetin Sınıflandırması

Diyabetes mellitus hastaların ve obstetrisyenin tüm gebelik boyunca en sık karşılaştığı klinik durumlardan biridir [9]. Amerikan diyabet cemiyeti (ADA) Diyabetes Mellitus'u 4 klinik tipte sınıflamaktadır:

1. TİP 1 DM (insülin bağımlı/juvenil başlangıçlı)
2. TİP 2 DM (insülin bağımlı olmayan)
3. Çeşitli genetik, ilaç veya kimyasal sebeplere bağlı diyabet
4. 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 sınıflandırmasına göre yapılır [10].

Bu sınıflamaya göre GDM'li hastalar açlık kan şekerlerine göre iki alt gruba ayrılır. Açlık kan şekeri (AKŞ) 105 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya 2.saat tokluk kan şekeri  $\geq 120$  mg/dl olanlar A2 sınıfını oluşturur. GDM'li hastaların sadece %15 inde AKŞ düzeyi yüksektir. Klas B ve sonrası pregestasyonel diyabet tanısı alan hastaları sınıflandırmak için kullanılır. Klas A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında da intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp oranı yükselir. Amerikan Diyabet Birliği ise altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma önermektedir. Buna göre GDM şu şekilde sınıflanmaktadır [10].

**Tablo-2: WHITE Klasifikasyonu**

<b>Klas</b>	<b>Başlangıç</b>	<b>Özellik</b>	<b>Tedavi</b>
<b>A1</b>	Gestasyonel	AKŞ<105/TKŞ<120mg/dl	Diyet
<b>A2</b>	Gestasyonel	AKŞ>105/TKŞ>120mg/dl	İnsulin
<b>B</b>	≥ 20 yaş/süre <10 yıl	Vasküler hasar yok	İnsulin
<b>C</b>	10-19 yaş/süre 10-19yıl	Vasküler hasar yok	İnsulin
<b>D</b>	<10 yaş/süre ≥20 yıl	Bening Retinopati	İnsulin
<b>F</b>	Herhangi bir zaman	Nefropati	İnsulin
<b>R</b>	Herhangi bir zaman	Proliferatif Retinopati	İnsulin
<b>H</b>	Herhangi bir zaman	İskemik Kalp Hastalığı	İnsulin
<b>T</b>	Herhangi bir zaman	Renal Transplant	İnsulin

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri

### 2.3. Tarihçe

Diyabet infertilite için önemli bir risk faktörüdür ve gebelik durumunda prognoz kötü seyretmektedir. Diyabetli anne ölümü ciddi artış göstermiş ve perinatal sağ kalım %40 oranındaydı. İnsülinin bulunmasıyla birlikte 1922 yılında fertilitte oranları yükselmiş ve anne ölümü oranları düşmüştür [10].

Anne ölümlerini azaltmak için doğum zamanlaması ve şekli için çeşitli çalışmalar yapılmış. GDM de fetal makrozomi ve intrapartum ölüm riskinin arttığı anlaşılmış ve birlikte sezeryan doğum oranı yükselmiştir. Geç antepartum ölümler ve prematürite ile sonuçlanan erken doğumlar oranları hala yüksek seyretmesi nedeniyle 1949 yılında White sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sınıflama doğumun zamanlaması ve perinatal mortalitenin düşmesine yardımcı olmuştur. 1950 yılında tedavi protokollerinin değişmesiyle birlikte sağ kalım oranı %85 oranında yükselmiştir. Son yıllarda değişen birçok yeni tedavi protokolü ile birlikte perinatal mortalite oranı ciddi olarak düşmüştür [11].

### 2.4. Epidemiyoloji

GDM'in prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. GDM'nin prevalansı % 1 ile % 28 arasında seyretmektedir. Prevalans aralığının geniş olmasının nedeni birçok farklı

etkene bağlıdır. Bunlar anne yaşı, sosyoekonomik durum, genetik yatkınlık, ırk ve etnik köken, tarama ve tanı kriterlerinin farklı olmasıdır[11]. Günümüzde gelişmiş GDM sıklıkları; gelişmiş ülkelerde % 0.6 ile % 27.5 arasında, düşük ve orta gelirli ülkelerde % 0,4 ile % 24,3 arasındadır değişmektedir[12-13]. Asya kıtası %60 oranla dünya nüfusunun en yoğun olduğu bölgedir ve GDM oranı gün geçtikçe artmaktadır. Bu oranın %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir[11]. Amerika Birleşik Devletlerinde ise bu oranın %1 ile %25 arasında olduğu düşünülmektedir. Dünyada GDM dağılımı şekil 1’de sunulmuştur. [14].



**Şekil 1:** GDM'nin dünyadaki prevalansı [14].

Asyalı ve Filipinli kadınlarda GDM prevalansı Amerikalı, İspanyol olmayan beyaz kadınlar ve Afrikalılara göre daha yüksektir. Asyalı kadınların vücut kitle indeksi (BMI) oldukça düşüktür ancak GDM oranları çok yüksektir. GDM prevalansı Orta Doğu ülkelerinde % 20,6-12,5, Kuzey Amerika'da % 17,8, Avrupa'da %12,1 ve Avustralya'da %9,5 şeklinde sıralanmaktadır[15,16].

## 2.5. Risk Faktörleri

Risk faktörü bulunduran gebelerde GDM gelişme riski yükselir. İki ya da daha fazla risk faktörüne sahip gebelerde ise risk daha da artmaktadır[17].

GDM riskinin arttığı faktörler:

- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü; HbA1c  $\geq$  5,7, önceki gebelikte GDM öyküsü olması
- Tip 2 diyabetin yüksek görüldüğü etnik gruplarından birine dahil olmak
- Ailede diyabet öyküsü olması [18]
- Vücut kitle indeksinin  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olması,
- İkinci trimesterde aşırı kilo alımı [19,20]
- Maternal yaş ( $>25$  yaş)
- Gestasyonel öyküsünde sebebi açıklanamayan fetal kayıp ya da malformasyonlu fetus
- İlk prenatal takipte idrarda glukoz olması
- Gestasyonel öyküsünde 4000 gr üzerinde ya da 2700 gr altında doğum yapmak
- HDL  $<35 \text{ mg/dL}$ , trigliserid  $> 250 \text{ mg/dL}$  olması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukortikoid kullanımı, hipertansiyon, kardiyak hastalıklar veya akantozis nigricans gibi medikal kondisyonların gebeliğe eşlik etmesi
- Çoğul gebelik

GDM için düşük riskli kadınlar ( $<25$  yaş, beyaz ırk, normal VKİ, bozulmuş glukoz toleransı veya gestasyonel diyabet öyküsü olmayanlar, birinci derecede akrabalarında diyabet olmayanlar) genel olarak gebelerin sadece %10'unu

oluşturmaktadır [21]. Bu sebepten GDM taraması günümüzde önemini hala korumaktadır [22].

## 2.6. Patofizyoloji

Sağlıklı gebelikte karbonhidrat toleransı azalır. Gebelikte her geçen gün artan insülin direnci gelişir. Sonuç olarak üçüncü trimesterde insülin direnci giderek artarak tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarındaki insülin rezistansına yakın seviyededir [3]. Annenin yağ metabolizması ve dolaşımında yükselen insülinin zıt etkilerine sahip olan prolaktin, leptin, insan plasental laktojen ve maternal CRH yükselmesine bağlı adrenal bezden salınan kortizol gibi hormonlar insülin rezistansına neden olmaktadır [11]. Doğumdan hemen sonra yükselen plasental hormonlar ile birlikte insülin direnci hızla düşer.

Pankreasın beta hücreleri sağlıklı bir gebede artan insülin direncini baskılar ve kan glukoz seviyesinin normal seyretmesini sağlar. İnsülin ihtiyacının artması ile birlikte insülin eksikliği olan gebelerde hiperglisemi oluşur [23]. Bu gebelerin insülin eksikliğinin altında otoimmün bozukluk ve bilinen insülin direnci olabilmektedir.

GDM'de insülin direnci obez gebelerde zayıflara göre daha fazladır. İlk faz insülin yanıtı değişmezken intravenöz glukoz verilmesini takiben gözlenen ikinci faz insülin yanıtında yükselme gözlenmiştir. Birinci faz insülin yanıtı normal kilolu GDM'lilerde, aynı kilodaki sağlıklı gebelere oranla azalmıştır [24].

Annede oluşan hiperglisemiyle birlikte fetal kan düzeyine sekonder fetal hiperinsulinemi gelişir. Fetal insülin seviyesindeki artma adipoz dokuyu etkiler. Bu mekanizmaya bağlı en sık görülen fetal komplikasyon olan makrozomi ortaya çıkar [25].

### 2.7.1 Gestasyonel Diabette Tarama

American diabetes association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) yayınladığı kılavuzlara göre gebelerin gestasyonel diabetes açısından risk faktörleri ilk prenatal muayenelerinde değerlendirilmelidir.

Tip 2 diabetes tanılı gebeler yüksek risk grubu kriterleri olan;

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü



- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünden herhangi birine sahipse gebeliğin başında tarama yapılmalı ve test sonucu negatif olması durumunda 24-28. haftada OGTT tekrarlanmalıdır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2011) kılavuzuna göre düşük risk grubu kriterleri olan;

- Yaşı <25 olan
- Gebelik öncesi kilosu normal olan
- Diyabet riski düşük bir etnik gruba mensup olan
- Glukoz intoleransı öyküsü bulunmayan
- Daha önceki gebeliklerinde obstetrik komplikasyonu olmayan gebeler herhangi birine sahipse gebeliğin 24-28. Haftalarda GDM açısından araştırılması önerilmiştir. 2013 yılında yayınlanan ADA kriterlerine göre tüm gebeler 24-28. Haftalarda 75 gr OGTT ile tek aşamalı olarak tarama yapılması gerektiğini bildirmiştir [26].

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal glukoz intoleransının perinatal komplikasyonları arttırdığı vurgulanmıştır. En sık karşılaşılan bu perinatal riskler ise:

- Yüksek doğum ağırlığı,
- Sezaryen doğum,
- Erken doğum,
- Preeklampsi,
- Distosi,
- Neonatal hipoglisemi,
- Hiperbilirubinemi,
- Neonatal yoğun bakım ihtiyacıdır.

Diyabet tanısı almamış ancak kan glukoz seviyesi yüksek seyreden gebelerinde perinatal komplikasyon riski artmıştır. (**Tablo 3**) [27]

**Tablo 3.** HAPO çalışması- perinatal sonuçlar

	GDM gebelerde sıklık %	Sağlıklı gebelerde sıklık %	Sıklık Değişimi
Preeklampsi	9.1	4.5	4.6
Erken doğum (<37 hf)	9.4	6.4	3
Sezaryen Doğum	24.4	16.8	7.6
Omuz distosi	1.8	1.3	0.5
Neonatal yoğun bakım ihtiyacı	9.1	7.8	1.3
Neonatal hipoglisemi	2.7	1.9	0.8
Makrozomi	16.2	8.3	7.9
90 persantil üzerinde cord C- peptid düzeyi	17.5	6.7	10.8

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) tüm bu çalışmalar doğrultusunda 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışmasını baz alarak yeni kriterler sunmuştur. Fetal iyilik hali üzerine maternal hiperglisemin olumsuz etkilerini azaltmak için iki aşamalı tarama ve tanı testlerinin yetersiz kalması üzerine yeni kriterler ortaya çıkarmıştır. (**Tablo 4**) IADPSG;yüksek risk kriterlerine sahip kadınların ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre tarama ve tanı alması,tüm gebelerde ise 24-28. Haftada 75 gr OGTT ile tek aşamada tarama yapılması gerektiğini belirtmiştir.(**Tablo 5**) [6].

**Tablo 4.** Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

IADPSG ve ADA ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile)

Açlık	> 92mg/dl (5.1 mmol/l)
1.Saat	> 180 mg/dl (10 mmol/l)
2.Saat	> 153 mg/dl (8.5 mmol/l)

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group

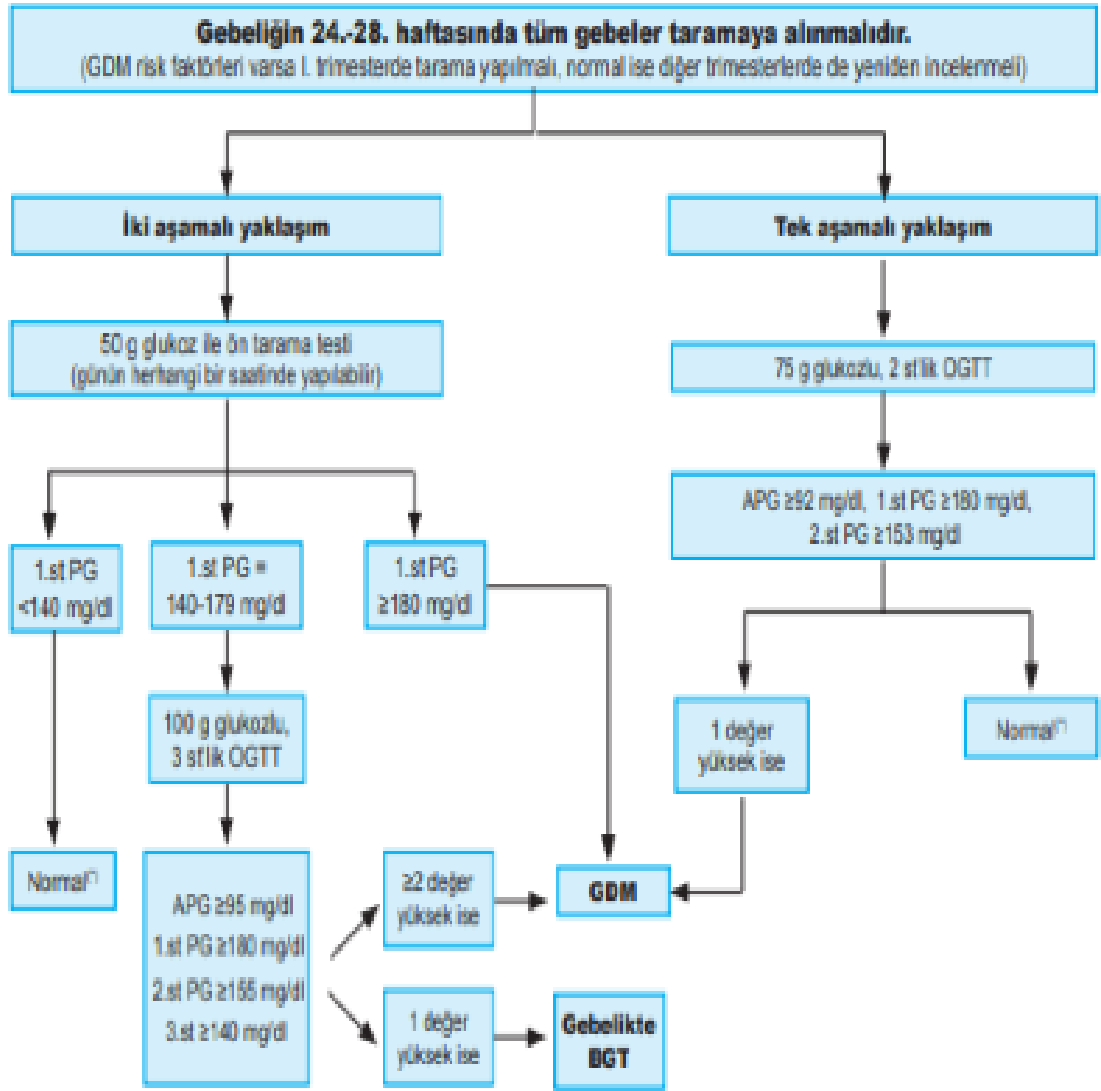
ADA: American Diabetes Associations

**Tablo 5.** GDM için önerilen tanı kriterleri

	Plasma yada Serum Glukoz Düzeyleri Carpenter ve Coustan		Plazma Glukoz Düzeyi NDDG	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
<b>Açlık</b>	95	5,3	105	5,8
<b>1. Saat</b>	180	10,0	190	10,6
<b>2. Saat</b>	155	8,6	165	9,2
<b>3. Saat</b>	140	7,8	145	8,0

İki basamaklı taramada ise; tüm gebelere 24.-28. haftalar arasında, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılır.50 gr glukoz oral yoldan kullanılarak yapılır. Bu testin önemli bir avantajı hastanın aç olması gerekmez ve günün herhangi bir saatinde, son yemek yenilen saatten bağımsız yapılmasıdır. Oral yoldan alınan 50 gr glukoz 1 saat sonra venöz serum örnekleme ile kan şekeri seviyesi tespit edilir.

- 50 gr OGTT < 140 mg/dl ise normaldir.
- 50 gr OGTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır.
- 50 gr OGTT  $\geq$ 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.



\*GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli, PG: Plazma glukozu

Şekil 2: İki aşamalı ve tek aşamalı GDM Taraması ve tanısı.

### 2.7.2. GDM taramasında diğer yöntemler

**İdrarda glukoz taranması:** Günümüzde GDM ve bozulmuş glukoz tolerans taramasında özgünlüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik nedeniyle kullanılmamaktadır [28].

**Rastgele kan glukoz ölçümü:** İlk trimester gebelik muayenesinde tam kan sayımı istenirken kan şekeri de istenmektedir ancak kan şekeri hangi değerin üzerinde

olduğunda OGTT yapılması gerektiği belli değildir. Kan glukozunun son yenilen yemekten iki saatten az geçmişken 116 mg/dl (6,4 mmol/L) 'in üzerinde olması, son yenilen yemekten iki saatten fazla geçmişken bakılan değerinse 105 mg/dl (5,8 mmol/L)'yi aşması halinde OGTT önerilebilir. Bu yöntem kullanıldığında taramanın duyarlılığı yaklaşık %40 iken özgüllüğü %70-80'lerdedir. Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir [29].

**Açlık kan glukozu ölçümü:** Testin uygulaması rastgele kan glukoz ölçümüne göre daha zordur. Tarama testinin özgüllüğü %50-75, duyarlılığı ise %70-90 arasındadır. Eşik değer ise tartışmalı olarak, 4,1 mmol/l (75 mg/dl) ve 4,8 mmol/l'dir (85 mg/dl). Kanada çalışmasında bu eşik değer altındaki gruba OGTT uygulamaya gerek olmadığı söylenmiştir. Eşik değer altındaki grupta ise %1 oranında GDM gelişmiştir. Böylelikle OGTT uygulamaları %50 azalmıştır [30].

**Glikozile Hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümü:** Bu yöntem ile tedavi takibi yapılabilir ancak taramada etkinliği sınırlı bulunmuştur.

**HbA1c:** İnsan eritrositlerinde düşük miktardaki hemoglobin glikolize hemoglobindir. Glukoz ile Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin M terminal amino grupları birleşmesi sonucu oluşmaktadır. HbA1c eritrositlerden 120 günde enzimatik reaksiyonlarla oluşur. Bu sebeple glikozile hemoglobin ölçümü bize dört ya da altı hafta üzerindeki hipergliseminin geriye dönük sonucunu göstermektedir. HbA1c, erişkin eritrositlerinin toplam hemoglobinin yaklaşık % 4'ünü oluşturur. Kan glukoz seviyesi yükseldiğinde yoğunluk artar ve glukoz hemoglobinin valinin beta zincirine kovalent olarak bağlanır. Valine bağlanan glukoz eritrosit ömrünü tamalayana kadar burada tutunur. Böylelikle HbA1c bize son üç aylık plazma glukoz konsantrasyona dair bilgi verir. HbA1c tedavi etkinliğini izlemede kullanılmaktadır. Yemek ve egzersizden etkilenmeyen objektif bir testtir. HbA1c ilk trimestır yüksek saptanan gebelerde konjenital anomali görülme düzeyi artmaktadır [31,32].

**C-peptid düzeyi:** Vücuttaki endojen insülin düzeyini gösterir. Rutin taramaya gerek yoktur. Diyabetik hastanın insülin tedavi protokolüne geçilmesinde ve otoimmün formların ayrılmasında kullanılır [33].

## 2.8 Maternal ve Fetal komplikasyonlar

Gestasyonel DM tarama ve tanı testlerinin asıl amacı erken tanı koyarak kan glukoz düzeyini regüle edip maternal ve fetal komplikasyonları engellemektir [38].

Gestasyonel diyabetin maternal ve fetal birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Fetal komplikasyonlar oldukça önem arz etmektedir. En sık karşılaşılan fetal komplikasyonlar ise; makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, solunum zorluğu sendromudur [34,35].

Gestasyonel diyabetin fetal etkileri;

- Kötü glisemik kontrol nedeniyle makrozomi ve ölü doğum riski artar.
- Doğum travması riski artar.
- Neonatal hipoglisemi riski artar.
- Çocuklarda, genç erişkin çağda obezite ve/veya diyabet gelişim riski artar.

Fetal komplikasyonlar arasında en sık görülen makrozomidir. 4000 gr üzerinde ve doğum haftasına göre 90 persantili geçen bebekler için makrozomi terimi kullanılır. Gestasyonel diabetli gebelerde makrozomi %18- 29 görülür. Makrozomi için en önemli risk faktörleri; maternal hiperglisemi, obezite, ileri anne yaşı ve multiparitedir. Gebelikte annenin kan glukoz düzeyi makrozomi gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Makrozomi gelişiminde maternal hiperglisemi nedeni fetusa aşırı miktarda glukoz geçişi olur. Fetustaki glukoz yükü pankreastan insülin salgısını uyarır. İnsülin fetüs üzerinde anabolizan etki göstererek aşırı büyümeyi indükler.

Makrozomi doğumda fetal birçok komplikasyona yol açabilir. Bunlar içinde en sık görülenleri:

- Asfiksi,
- Omuz distosisi,
- Klavikula fraktürü
- Erb paralizisidir. Komplikasyon riskini azaltmak için bu gebelere 39 hafta tamamlanmadan sezaryan planlanabilir.

Makrozomik bebeklerde ilerleyen dönemde diyabet ve metabolik sendrom daha sık görülür [36,37].

Postpartum dönemde sık görülen bir diğer komplikasyon ise fetal pankreatik hiperplaziye sekonder gelişen neonatal hipoglisemidir. GDM'li annelerin bebeklerinde neonatal hipoglisemi %24 oranında görülür. Bu bebeklerin glukoz seviyesi 30 mg/dl'nin altına düşmektedir [39]. Postpartum dönemde neonatal hipoglisemiden korunmak için 30 dk içinde emzirme önerilmektedir.

GDM tanımlı gebelerde başlıca; hipertansiyon, preklampsi, obezite, polihidramnios daha sık görülmektedir. Bunlar içinde preklampsi; maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. GDM'de preklampsi sıklığı genel popülasyona göre oldukça artmıştır. Preeklampsi için diğer risk faktörleri; hipertansiyon, mikroalbuminüri, böbrek işlev bozukluğu ve obezitedir. GDM'li gebeler preklampsi bulguları (baş ağrısı, görme bulanıklığı, sağ üst kadran epigastrik ağrı) açısından uyarılmalıdır. Kan basıncı ölçümü düzenli yapılmalıdır [34].

Obezite, tip 2 diyabet ve GDM tanımlı gebelerde sık görülmektedir ve nondiyabetik antenatal popülasyonda da obezite sıklığı giderek artmaktadır. Konjenital anomaliler, ölü doğum, preklampsi ve GDM maternal obezitenin risk faktörü olduğu bilinmektedir [35].

Bu nedenle tüm kadınlar için gebeliğin ilk trimesterda hedef vücut ağırlıkları belirlenmeli, gebelik öncesinde vücut kitle indeksi  $>27\text{kg/m}^2$  olanlarda ikinci trimesterde kalori alımı  $25\text{ kcal/kg/gün}$  olacak şekilde ayarlanmalıdır [40].

GDM ve komplikasyonlarının tedavisinde en önemli etken maternal glisemik kontrolün sağlanabilmesidir. Gestasyonel diyabet açısından risk faktörlerine sahip gebelere gebeliğin başında tarama testleri yapılmalı, tüm gebelik boyunca yakın izlenmeli ve tüm gebeler üçüncü trimester başında OGTT ile taranmalıdır. Hastalara gebelikte kan glukoz seviyesi kontrolü anlatılmalı, önemi vurgulanmalı, bu konu hakkında eğitim verilmelidir [34].

### **2.9.GDM'li Hasta Takibi**

Gestasyonel diyabet tanısı, maternal ve fetal morbiditeyi düşürmek için önemlidir. GDM tanımlı hastalarda doğum öncesi visit daha siktir. Hartling ve ark. [41] yaptığı metaanalizde; GDM tanımlı hastaların tedavi sonrası preklampsi, omuz distozisi makrozomi riskinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda sezaryen doğum, doğum indüksiyonu, SGA, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan solunum problemleri, doğum travmaları, yenidoğan hiperbilirubinemisi, doğum sonrası yoğun bakımda kalış süresinde açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [41].

Maternal obezitenin gebelikte aşırı kilo alımına göre fetal gelişim üzerinde ciddi etkileri daha fazladır [42]. HAPO çalışmasında ise; maternal obezite ve gestasyonel diyabetten bağımsız olarak fetal makrozomi, preklampsi, primer

sezaryen doğum ve yenidoğan yağ dokusunda artış sıklığını artırırken, ikisinin beraber olması makrozomi gelişimini daha da artırdığını bildirilmiştir [43]. Tüm bu nedenlerden gebelik öncesi zayıflama ve vücut kütle indeksinin azalması fetal komplikasyon oranını azaltacaktır. Gebelikte zayıflama amaçlı cerrahi ve farmakolojik yöntemler kullanılmadığından gebelikte birlikte kilo kontrolü de kısıtlı olmaktadır. GDM tanısı konular ve tedavi edilebilirse kilo kontrolü ile birlikte olumsuz gebelik sonuçlarında da iyileşme sağlanacaktır.

Crowther ve ark. [44] yaptığı çalışmada GDM tedavisiyle sinir hasarı, omuz distozisi, fraktür içeren doğum travması, perinatal ölüm gibi ciddi birçok yenidoğan komplikasyonunda anlamlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre preklampsi oranları tedavi görmeyen gebeler ile tedavi gören gebeler karşılaştırılınca %18'den %12'e ve tedavi sonrası LGA bebek oranları %22'den %13'e ve makrozomik bebek oranları %21'den %13'e düşmüştür. Başka bir çalışmada ise tedavi sonucu perinatal ölüm, yenidoğan hipoglisemisi, artmış umbilikal kord C peptid düzeyleri ve doğum travması sıklığında azalma olmamasına rağmen neonatal fetal yağ dokusunda azalma, LGA sıklığında azalma gibi önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda tedavi beslenme programları ve egzersizden oluşmaktadır. Bu nedenle GDM tanısı almış hastalar beslenme ve egzersiz hakkında bilgilendirilmelidir. Beslenme ve egzersizle kontrol altına alınamayan GDM durumunda ise medikal tedaviye başlanmalıdır.

### **2.9.1. Gestasyonel diyabette kan glukoz düzeyleri takibi**

GDM'de diyet sonrası tedavi etkinliğini belirlemede kan glukoz düzeyleri önemlidir. Kan şekeri takibinin ne sıklıkla yapılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Şuan ki bilgilere dayanarak kan şekeri takibi; bir kez açlık ve her öğünden sonra birinci saat ya da ikinci saat tokluk olmak üzere toplamda dört kez yapılması önerilmektedir. Kan şekeri diyet ile regüle ise ölçüm sıklığını düşürülebilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bir hafta boyunca her gün günde dört kez kan şekeri takibi yapan hastalarla gün aşırı günde dört kez kan şekeri takibi yapan hasta grupları kıyaslandığında; doğum ağırlıkları ile makrozomi görülme oranının benzer olarak bildirilmiştir. Bu çalışmayla birlikte günlük değil gün aşırı dört kez kan şekeri ölçümü hem maliyet hem de hasta konforu açısından daha çok avantaj sağlamaktadır.



Diyet ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda kan şekeri takipleri hastaya başlanacak antihiperglisemik ilaç seçiminde önemlidir. Kullanılmakta olan glukometerler ve ticari laboratuvarlardan elde edilen sonuçlar tam kandaki glukoz seviyelerini değil plazma glukoz seviyelerini vermektedir. Kapiller sistemde karışan arteriyel ve venöz kan glukometrelerin postprandiyal kan şekeri ölçümünde hata vererek daha fazla gösterebilir.

GDM'li annelerin bebeklerinin yenidoğan yağ doku kitlesi kan şekeri takibiyle öngörülebileceğiyle ilgili veriler bulunmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi ve diyabet gelişiminde yenidoğan yağ doku kitlesi etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelikte insülin direnci artar ve bununla birlikte tokluk hiperglisemisi oluşur. Bu nedenle sadece açlık kan şekeri ölçümüyle insülin tedavisi başlanmamalıdır[45]. GDM'li hastaların kan glukoz takibi için açlık kan şekeri ölçümleri ve tokluk kan şekeri ölçümlerini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada; birinci saat kan şekeri değerlerinin kullanılmasının daha iyi glisemik kontrol, LGA bebek sıklığının daha az olması, CPD nedeniyle sezaryen oranlarının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [46]. Tüm bu nedenlerden GDM'de açlık ve tokluk kan şekeri ölçümlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Tokluk kan şekeri ölçümünün birinci saat ya da ikinci saat yapılması önerilirken, tokluk kan şekeri değerinin en yüksek 90. dakikada ulaşması nedeniyle birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir [45,46,47].

Sürekli kan şekeri takibi ( continuous glucose monitoring), kişinin kendi kendine sık aralıklarla yaptığı kan şekeri ölçümünden (SMBG-self-monitoring of blood glucose) daha avantajlı olabilir. Randomize bir çalışmada GDM tanısı almış 340 gebe sürekli kan şekeri takibi ve günde 7 kez SMBG ile kıyaslandığında; sürekli kan şekeri takibi yapılan gebelerde insülin ihtiyacı SMBG ile takip edilen gebelerden yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur[48]. Bununla birlikte sürekli kan şekeri takibi yapılan gebelerde preeklampsi, primer sezaryen oranları, LGA bebek sıklığı azalmış ve daha az obstetrik kötü sonuç görülmüştür. Sürekli kan şekeri takibi yapılan gebelerde ise SGA infant görülme sıklığı daha fazla olduğu görülmüştür. Sürekli kan şekeri takibinin yararları ve riskleri açısından daha fazla çalışmaya gerek vardır.

GDM tanısı almış hastalarda ADA ve ACOG tarafından makrozomi riskini azaltmak için önerilen hedef değerler:

- Açlık kan şekeri: <95 mg/dl (5,3 mmol/L)
- Birinci saat tokluk kan şekeri: <140 mg/dl (7,8 mmol/L)
- İkinci saat tokluk kan şekeri: <120 mg/dl (6,7 mmol/L)

Kılavuzlara göre belirlenen kan şekeri değerleri diabetik olmayan gebelerde ki kan şekeri değerlerinin oldukça üstündedir [49]. HAPO çalışmasında hastaların açlık kan glukoz seviyeleri karşılaştırılmış ve buna göre; kan şekeri seviyeleri 100-105 mg/dl olan gebelerin, açlık kan şekeri seviyesi 75 mg/dl olan gebelerden 5 kat daha fazla makrozomi riskine sahip olduğu görülmüştür. Kan şekeri seviyelerini düşürerek makrozomi riski azaltılırken, aşırı glisemik kontrolle birlikte SGA fetus sıklığı arttığı görülmüştür.

## **2.10.Tedavi**

### **2.10.1.Nonfarmakolojik tedavi**

GDM'de nonfarmakolojik tedavi olarak; kan glukoz düzeyi takibi, diyet ve egzersiz planları yapılarak başlanır. GDM'li kadınlarda diyet ve egzersizlerinin incelendiği bir metaanaliz çalışmada yaşam tarzı değişikliği ile makrozomi ve LGA sıklığının azaldığı ek olarak yenidoğan yağ doku kitlesinde azalma olduğu gösterilmiştir. GDM'li gebeler diyetisyene konsulte edilir ve uygun diyet başlanır. Diyetin amacı; kan şekerini regule etmek, ketozisi önlemek, uygun kilo alımını sağlamak ve fetal iyiliğe katkıda bulunmaktır. GDM'de diyet tedavisi ile %70-85 oranında kan şekeri regülasyonu sağlanmaktadır [50]. Klinik pratikte kadınların günlük alması gerek kalori 1800-2500 kcal/gün kadardır. GDM tanısı almış kadınların diyet programları düzenlenirken en az 175 gr karbonhidrat, 71 gr protein, 28 gr lif referans değerleri baz alınarak yapılır. Günlük pratikte karbonhidrat alımı ve yemek sonrası kan şekeri dalgalanmalarını önlemek için gebelere 3 ana öğün 2-4 ara öğün önerilmektedir.

ADA'ya göre; GDM'li hastalara vücut kitle indeksine göre planlanmış diyet programı önerir. İdeal vücut kitle indeksine sahip gebeler için 30 kcal/kg/gün, obez gebeler için 22-25 kcal/kg/gün, morbid obez gebeler için 12- 14 kcal/kg/gün önerilirken , ketozisin önlenmesi için günlük alınan kalori miktarının 1800 kcal'den az olmaması tavsiye edilmektedir [51].Kalori planlaması yaparken; ilk trimester kalori artışı önerilmezken, ikinci trimester 340 kcal/gün, üçüncü trimester 452 kcal/gün kalori artışı önerilmektedir.

GDM'de diyetle birlikte alınan karbonhidrat miktarıyla ilgili randomize çalışmalarda kanıt düzeyi zayıf olmasına rağmen, tüketilen karbonhidrat oranının %55-60 olması sıklıkla aşırı kilo alımı ve tokluk hiperglisemisine neden olduğuna dair veriler mevcuttur. Ketonuriden korunmak için günlük tüketilen karbonhidrat miktarı toplam kalorinin %40'ı ile sınırlandırılması ve geriye kalan kalorinin ise %20 protein %40 yağ olacak şekilde ikiye bölünmesi önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada kompleks karbonhidratlı diyet alan gebeler ile geleneksel diyet alan gebeler karşılaştırılmıştır. Kompleks karbonhidrat alan gebelerin daha düşük açlık kan şekeri değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Kompleks karbonhidratlar, daha yavaş sindirildiği, tokluk hiperglisemisine daha az yol açtığı ve potansiyel olarak insülin direncini azalttığı için basit karbonhidratlara oranla daha çok tercih edilmelidir [52].

Diyet tedavisi ile birlikte gebelikte ki kilo değişimide önemlidir. Cheng ve ark. 31074 gestasyonel diyabetli gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, gebelikte uygun kilo alanların olanların gebelik komplikasyonlarından korundukları, aşırı kilo alımının ise LGA infant, erken doğum ve sezaryenle doğum oranlarını arttırdığı bildirilmiştir [53]. Obez ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) kadınlar için günlük kalori planlaması yapılırken, kalori miktarı %30 düşürülerek ketozis riski azaltılabilir [51]. Viana ve ark. [54] yaptığı çalışmada kalori kısıtlamasının sezaryen doğum oranlarında, makrozomi sıklığında ve yenidoğan hipoglisemisi açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [54].

Egzersiz ile birlikte kas kitlesi ve dokularda insülin duyarlılığı artar. Egzersiz yardımıyla açlık ve tokluk kan glukoz düzeyleri düşürülebilir ve GDM'de insülin

kullanımı azaltılabilir [55,56]. Gebe olmayan diyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve egzersizi inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen GDM'li gebelerde egzersizle ilgili randomize çalışma sayısı azdır. Ancak mevcut çalışmalar egzersizle kan şekeri seviyesinde gerileme olduğunu göstermiştir. Obez kadınlarda egzersiz glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur. Tüm bu nedenlerden gestasyonel diyabette egzersiz önemlidir ve hastalara egzersiz planı yapılmalıdır. GDM tanılı hastalar haftada en az 150 dakika ya da haftada en az 5 gün 30 dakika orta düzey bir egzersiz planı yapılmalıdır.

### **2.10.2. Farmakolojik Tedavi**

GDM'de diyet, kilo kontrolü ve egzersiz ile istenilen kan glukoz seviyesine ulaşılamazsa farmakolojik tedavinin bir an önce başlanması gerekmektedir. Gebede diyet başlanmış ve bir hafta içerisinde diyete rağmen kan şekeri takibinde iki ya da daha fazla değerde yükselme görülmüş ise farmakolojik tedaviye başlama gereksinimi artar [57].

**Oral anti-hiperglisemik ajanlar:** Gliburid ve metforminin GDM tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar sonucu aralarında tutarsızlık olması ve uzun dönem etkilerin henüz bilinmemesi nedeniyle oral anti-hiperglisemik tedavinin kullanımı henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından kabul görmemiştir. ACOG bu tedavi protokollerini kabul görsede ADA henüz kabul etmemekte ve diyetle kan şekeri kontrolü sağlanamayan gebelere insülin tedavisi başlanmasını önermektedir [58,59].

**Gliburid tedavisi:** Neonatal hipoglisemiye yol açmaması ve konjenital anomaliye yol açmaması nedeniyle hafif – orta şiddette GDM olgularında güvenle kullanılabileceği dair çalışmalar mevcuttur [60,61].

Yapılan bir çalışmada gliburid tedavisinin diyetle kontrol edilemeyen GDM olgularında insülinle benzer etkinliğe sahip olduğu ve ciddi bir yan etki görülmediğini bildirmiştir [60]. Ancak gliburid tedavisi gören annelerin bebeklerinde makrozomi, yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olması ve açıklanamayan bir fetal

kayıp olması nedeniyle tedavinin etkinliği tartışmalı hale gelmiştir [53]. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek vardır.

**Metformin tedavisi:** Plasentayı geçerek metformin maruziyetinin etkileri altında kalan bebeklerde yapılan bir çalışmada; fetusların total yağ ya da santral obezite açısından maruziyeti olmayan gruba göre farklı olmadığı ancak maruz kalanlarda subkutan yağ dokuda anlamlı artış olduğu görülmüştür [62]. Diyabetik anne bebeklerinde obezite 5 yaşından önce tam olarak izlenmediği için uzun dönem sonuçları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [63].

Metformin tedavisi ikinci ve üçüncü trimesterde güvenli ve etkin olmuş fakat, ilerleyen dönemde %25-50 insülin tedavisine ihtiyaç duyulmuştur [64]. Bu durum GDM'de kullanılan diğer anti-hiperglisemik ajan olan gliburid ile karşılaştırıldığında gliburidin kan şekeri kontrolünü daha iyi sağladığı bulunmuştur [65].

Polikistik Over Sendromu tanılı hastaların ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan metforminin gebelik sırasında kullanımı ve sonuçları ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır ancak Glueck ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS tanılı gebelerde metformin kullanımının preeklampsi riskini arttırmadığı ve güvenle kullanılacağı bildirilmiştir [66].

**İnsülin tedavisi:** GDM'de diyet ve egzersiz tedavisine rağmen hedef kan şekeri değerleri sağlanamamışsa, ADA ve ACOG tarafından insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir. 2008'de yapılan bir metaanaliz çalışmasına göre insülin tedavisine hangi değerde başlanması gerektiğine dair kesin bir kanıt elde edilememiştir [67]. İnsülinin molekül ağırlığı plasentayı geçemeyecek büyüklüktedir. Bu sayede annede sıkı bir metabolik kontrol sağlarken fetusa geçişi yoktur. Açlık kan şekeri  $\geq 95$  mg/dL, 1. saat kan şekeri  $\geq 140$  mg/dL, 2. saat kan şekeri  $\geq 120$  mg/dL ise tedaviye insülin eklenmesi önerilmektedir. Bazı özel durumlarda tedavi protokolü şu şekilde düzenlenebilir;

- Açlık kan şekeri seviyeleri yüksek olduğundan insülin tedavisine başlanıyorsa, NPH gibi orta etkili bir insülin ile 0,2 ünite/kg dozunda tedaviye başlanmalı ve gece yatmadan önce uygulanmalıdır.
- Sadece tokluk kan şekeri değerleri yüksekse, tedaviye insülin aspart ya da insülin lispro gibi hızlı etkili insülin analogları ile başlanmalıdır. Tedavi her

öğün öncesi, her 10 gr karbonhidrat için 1,5 ünite insülin şeklinde başlanabilir.

- Açlık ve tokluk kan şekeri değerleri yüksek olduğunda ise, orta ve uzun etkili insülinlerin, kısa etkili insülinler ile multiple kombinasyonlar şeklinde kullanılması önerilmektedir. Tedaviye toplam başlangıç dozu 12.gebelik haftasına kadar 0,7 ünite/kg, 13-26 gebelik haftaları için 0,8 ünite/kg, 26-36 gebelik haftaları için 0,9 ünite/kg ve 36.gebelik haftasının üzerinde 1,0 ünite/kg şeklinde önerilmektedir. Obez hastalarda başlangıç dozu 1,5-2,0 ünite/kg' ye kadar çıkarılabilir.

GDM'de insülin dozu hastanın kişisel kan glukoz seviyesine göre ayarlanmalıdır. NPH orta ve uzun etkili bir insülin dir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemlerde insülin glarjin ve insülin detemir de uzun etkili olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak her ikisinin de gebelikte kullanımı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. 2012 yılında tip 1 diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada insülin detemir FDA tarafında gebelik kategorisi C'den B'ye çevrilmiştir. İnsülin glargin içinde in vitro çalışmalar ve insanlar üzerinde ki küçük bir çalışma plasentadan geçmediğini rapor etmiştir. Tüm bu sebeplerden her ikisinde gebelikte güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. İnsülin aspart ve insülin lispro gibi insülin anaologları plasentadan geçmezler.Bu nedenle kısa etkili insülin olarak kullanılmaktadır. Bunların etkileri hızlı olarak 1-15 dakikada başlar ve yemekten hemen önce yapılabildikleri için reguler insülin den daha fazla tercih edilmektedirler.

### **2.11. Antenatal fetal testler ve doğumun zamanlaması**

ACOG kılavuzuna göre pregestasyonel diyabetli hastalar antenatal taranmalıdır. Pregestasyonel diyabetli hastaların kötü glisemik kontrolle birlikte fetal anomali insidansı ve fetal ölüm riski artışı beklenmektedir. Pregestasyonel diyabette GDM'ye göre konjenital malformasyon görülme sıklığının daha fazla olmasının nedeni; GDM'nin organogenezis tamamlandıktan sonra ortaya çıkmasıdır. İnsülin ya da oral antihiper glisemik tedavi alan ya da kötü glisemik kontrolü olan hastalarda fetal takip önerilmektedir. Fetal takipte gebeliğin 32. haftasından itibaren haftada iki

kez nonstress test (NST) ve amniyotik sıvı tabiki önerilmektedir. GDM’de obstetrik yönetimle ilgili geniş bir metaanaliz çalışması yoktur. Antenatal hangi testin yapılacağı, test sıklığı yerel pratiğe göre belirlenmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin ya da oral antihiperglisemik ajan kullanan A2GDM (Tip 2 gestasyonel diyabetes mellitus) veya kötü glisemik kontrolü olan GDM hastalarının fetal ölüm riskinin arttığı gösterildiği için bu hasta grubunun pregestasyonel diyabet gibi takibi önerilmektedir. A1GDM ve iyi glisemik kontrollü hastalarda fetal ölüm oranlarında bir artış gösterilmediğinden; bu hastalarda antenatal testler gerekli olmayabilir veya testlere A2GDM olan hastalara göre daha ileri tarihte başlanabilir.

ACOG’a göre glisemik kontrolü iyi olan ve ek bir komplikasyonu olmayan gebelerde doğum için terme kadar beklenilmelidir. Alberico ve ark. tarafından yapılan çalışmada sadece GDM olan hastalar 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonu ve 41. gebelik haftasına kadar spontan takip açısından değerlendirilmiş [68]. İndüklenen grupta hiperbilirubinemi daha sık görülmüş ve sezaryen doğum oranlarında anlamlı istatistiksel bir fark yoktur. Lurie ve ark. yaptığı çalışmada insülin tedavisi alan gestasyonel diyabetli hastalarda, spontan takip edilen ve 38-39. Gebelik haftasında indüklenen hastalar karşılaştırılmıştır [69]. Makrozomi ve sezaryenle doğum oranlarında anlamlı bir fark görülmezken spontan takip edilen hasta grubunda %10 omuz distozisi görülürken, indüklenen hasta grubunda %1,4 oranında omuz distozisi görülmüştür. Melamed ve ark. yaptığı çalışmada 40 haftadan önce indüklenen GDM’li gebelerin sezaryen doğum oranlarını azalttığı gösterilmiştir [70]. Çalışmaya göre 38. gebelik haftasında planlanan doğum, fetal ve neonatal mortaliteyi azaltmaktadır ancak bu veriler büyük randomize çalışmalarla doğrulanmamıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde ACOG A1GDM’li hastaların doğumunu 39<sup>0/7</sup> hafta ile 40<sup>6/7</sup> arası, A2GMD’li hastaların ise 39<sup>0/7</sup> hafta ile 39<sup>6/7</sup> hafta arasında planlanmasını önermektedir [71]. Glisemik kontrolü kötü olan hastalar için erken doğumu gerektirecek, glisemik kontrol seviyeleri net olarak henüz belirlenememiştir. Kötü glisemik kontrollü hastalarda 37<sup>0/7</sup> hafta ile 38<sup>6/7</sup> hafta arasında doğum önerilebilmektedir. Hasta hospitalize edilmesine rağmen glisemik kontrolü sağlanamamış ise 37. gebelik haftasından önce doğum önerilmektedir.

Diyabetik gebelerde, diyabetik olmayanlara oranla omuz distozisi görülme riski daha fazladır. Tahmini fetal ağırlığa göre zor doğum riskini azaltmak amacıyla sezaryen kararı verebilmek için daha çok çalışmaya gerek vardır. Bununla birlikte ultrasonografik ölçümlerle hesaplanan tahmini fetal ağırlığa göre LGA tanısını konulan bebeklerin, doğumda sadece %22'sinde LGA ortaya çıkmıştır [72]. ACOG tahmini fetal ağırlığı 4500 gramın üzerinde olan GDM'li kadınlar için, planlı sezaryen doğumun riskleri ve faydaları hakkında danışmanlık verilmesini önermektedir.

### **2.12. Doğum**

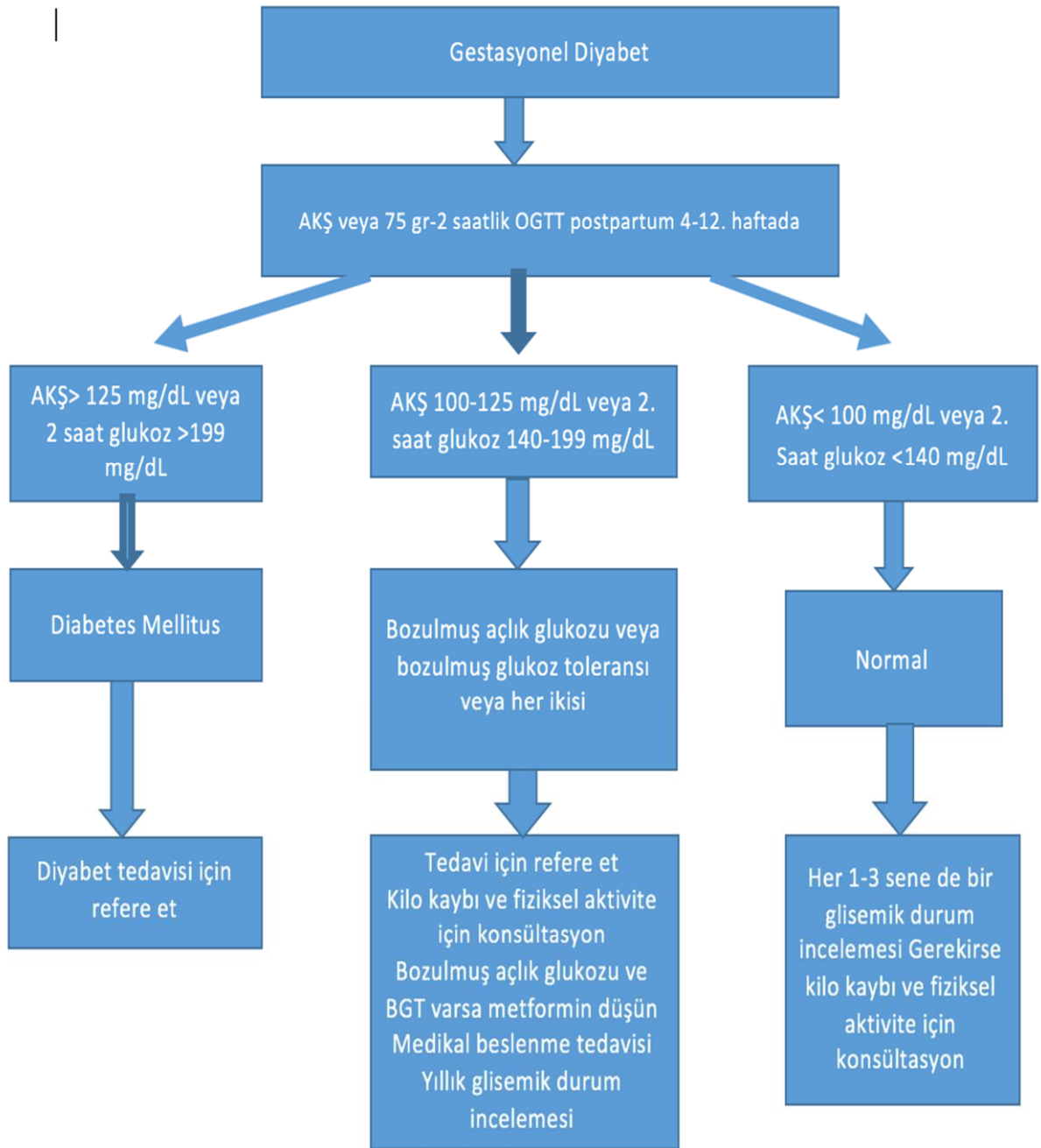
Gestasyonel diyabetli gebelerde doğumda kan şekeri takibi önemli olsa da intrapartum hipergliseminin yenidoğanda olumsuz etkisi nadir bulunmuştur [73]. İntrapartum yönetimde kan şekeri takibinin asıl amacı yenidoğan hipoglisemisi gelişme riskini azaltmaktır. Fetal pankreas gebelikte uzun süreli maternal hiperglisemi sonucu hiperplaziye uğrar. Bu nedenle fetal hipoglisemi görülebilir. İnsülin ya da oral antihiperglisemik tedavi alan GDM'li gebelerde doğum esnasında kan şekeri regülasyonu için insüline ihtiyaç olacaktır. Doğum sırasında optimal kan şekeri seviyesi için ortak bir görüş bildirilmemiştir ancak Endokrin Derneği hedef kan şekeri değerlerin 72-126 mg/dL arasında olmasını önermektedir [74]. Hastaların kan şekerinin 2 saatte bir ölçülmesi ve kan şekeri seviyesi 120 mg/dL civarında ise insülin başlanmasını önermektedir. Sezaryan planlanan hastalar insülin ya da oral antihiperglisemik ilaçlarını operasyondan önce ki akşam almalı ve operasyon sabahı almamalıdır.

### **2.13. Postpartum yönetim ve takip**

Doğumla birlikte plasental hormonların hiperglisemik etkilerinin ortadan kalkmasıyla birçok kadın gebelikten önceki glisemik durumuna geri döner. GDM'lilerin 1/3'ü taramalarda diyabet tanısı alır ya da bozulmuş glukoz toleransına sahiptirler. Bunların %15-70'inde yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde diyabet gelişebilir. GDM tanısı alan hastaların tanı konulmamış tip 2 diyabet olabileceği unutulmamalıdır. Endokrin Derneğine göre doğumdan sonraki ilk 24-72 saat kan



şekeri takibi yapılmalıdır [74]. Açlık kan şekeri düzeyleri  $\geq 126$  mg/dL ya da tokluk kan şekeri düzeyleri  $\geq 200$  mg/dL ise hiperglisemi tedavisi yeniden düzenlenmelidir. ADA doğumdan sonra açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dL düzeylerinde olan hastalara postpartum 4-12. haftalarda 2 saat 75 gram oral glukoz tolerans testi önerirken, ACOG tüm GDM'li kadınlara diyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı düzeylerini belirlemek için postpartum 4-12. haftalarda tarama önermektedir [17,50]. Ayrıca ADA ve ACOG tarama sonucu normal olan hastalarında 1 ya da 3 yılda bir tarama yaptırmasını önermiştir. ACOG, GDM'li hastaların postpartum yönetimini içeren bir algoritma yayınlamıştır (**Şekil 3**) [17].



**Şekil 3.** Postpartum Tarama Sonuçlarının Yönetimi

Kısaltmalar: AKŞ, açlık kan şekeri; OGTT, oral glukoz tolerans testi; BGT, bozulmuş glukoz toleransı

#### **2.14. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi-MPV)**

Genomik DNA içermeyen ve yaklaşık 7 ila 11 fl (femtolitre)'lik bir hacime sahip olan küçük, anükleer sitoplazmik hücrelere trombosit denir. Trombosit üretimi kemik iliğindeki megakaryositlerden yapılmaktadır. Periferik kanda konsantrasyonu 150.000- 400.000/mm<sup>3</sup> olup, yarı ömrü 8-12 gündür. Dalakta doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit büyüklüğünün basit, hızlı ve kolay belirlenen parametresidir. Tam kan sayımında rutin olarak bakılır ve nispeten düşük bir maliyet ile belirlenebilmektedir [75]. Trombosit hacmi trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun belirteçidir. Trombosit sayısı ile MPV arasında ters oran vardır. Trombosit sayısı azalır ve trombosit üretimi artarsa MPV artar [76].

Trombosit büyüklüğünün artması; trombosit agregasyonu, artmış tromboksan sentezi,  $\beta$ -tromboglobulin salınımı ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ile orantılıdır [77]. Bu nedenle trombosit büyüklüğü arttıkça enzimatik ve metabolik olarak küçük olanlardan daha dinamiktir ve daha büyük protrombotik etkiye sahiptir [78,79].

Trombositler; aterosklerotik lezyonlarda, plak destabilizasyonunda ve trombozda önemli mekanizmalarda rol alır. Koagülasyon, inflamasyon ve aterosklerozda görevli markerlar için birçok maddeyi salgırlar [80,81].

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda DM, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir [82,83].

#### **2.15. Nötrofil lenfosit oranı (NLO)**

Vücudun uyarılara karşı cevap olarak verdiği, spesifik olmayan yanıtta inflamasyon denir. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt, nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğu için pratikte bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir.

### **2.16. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)**

Şiddetli kronik inflamasyon, megakaryositik serilerde proliferasyonun artmasına ve trombositozu neden olabilir. Trombositler kan pıhtılaşması ve hemostazda görev alır. Bunun yanı sıra enflamatuar reaksiyonlarda da rol alır. Platelet lenfosit oranı son yıllarda nötrofil lenfosit oranı ile beraber rutin kan sayımı tetkiklerinde kolay, ucuz bir inflamasyon göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır [84]. Bir çalışmada preoperatif düşük PLO'nun yaş, VKİ, operatif prosedür ve hastalık evresinden bağımsız olarak artmış postoperatif komplikasyon insidansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [85].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışmanın Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/02/2020 Tarih ve 09 Numarası ile onayı alınmıştır.

#### 3.2. Çalışmanın Özellikleri

Çalışma tanımlayıcı, retrospektif ve kesitsel bir araştırma olarak planlanmış olup, 01 Ocak 2019- 31 Ocak 2020 tarihleri arasında Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 218 gebe dahil edilerek yapılmıştır

#### 3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 18- 49 yaş arası,

1. Yeni tanı almış, gestasyonel diyabetes mellitus tanılı gebeler,
2. Sağlıklı, gestasyonel diyabetes mellitus tanılı olmayan gebeler.

#### 3. 4. Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri

<18 yaş ve >49 yaş gebeliği olan hastalar,

1. Gebelik öncesi diyabet tanısı konmuş olan hastalar,
2. Gebeliği sırasında eklempsi/preeklempsi tanısı konmuş olan hastalar,
3. Kronik ve enfeksiyöz bir hastalığı kaydedilmiş olan hastalar,
4. Herhangi bir romatolojik, bağ dokusu hastalığı nedeniyle takip edilen hastalar.

#### 3.5. Laboratuvar Verileri

Hastaların açlık kan şekeri testleri Bosch marka cobas 8000 model cihazla çalışılmıştır. HbA1c testi Arkray-Adams marka A1cHA-8180 model, hemogram Sysmex marka XN-1000 model cihazla çalışılmıştır. Tam idrar tetkiki Dıru marka FUS-300 model cihazla çalışılmıştır.

Laboratuvar verileri olarak 50 gr OGTT açlık kan şekeri, 1.saat kan şekeri; 75 gr OGTT açlık kan şekeri, 1.saat kan şekeri, 2.saat kan şekeri; 100 OGTT açlık kan şekeri, 1.saat kan şekeri, 2.saat kan şekeri, 3.saat kan şekeri; glukoz, idrar dansitesi, HbA1c, kan lökosit sayısı, kan nötrofil sayısı, kan nötrofil yüzdesi, kan hematokrit, kan lenfosit sayısı, kan lenfosit yüzdesi, kan trombosit sayısı, kan hemoglobin değeri, kan MPV, NLO, NMO, PLO, MEO, PMPVO ve PNO oranı analiz edilmiştir.

### **3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için ise Student’s T Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak Gestasyonel Diyabetes Mellitus’u (GDM) öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 218 gebe incelendi. Bunların %52,3'üne (n=114) 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanırken geriye kalan %47.7'sine (n=104) 50 gram OGTT uygulandı ve sonucunda toplam 27 gebede (%12.4) gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tespit edildi.

Araştırmaya dahil edilen gebelerden GDM tespit edilen ve edilmeyenler arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 6.1**'de sunulmuştur.

İncelenen gebelerden GDM tespit edilen ve edilmeyenler arasında yaş, beden kütle indeksi (BKİ), obezite durumu ve gravida sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.1**).

**Tablo 6.1.** Gebelerin GDM durumuna göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	GDM Var (n=27)	GDM Yok (n=191)	p
<b>Yaş (yıl), ort±SD</b> (min-maks)	30.0±5.8 (22-41)	27.7±4.8 (19-41)	0.055 <sup>a</sup>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.4±4.7 (21.3-40.9)	27.3±4.0 (16.0-43.3)	0.231 <sup>a</sup>
<b>Obezite Durumu,</b> n (%)			
Normal kilolu	53 (27.7)	6 (22.2)	
Fazla kilolu	92 (48.2)	10 (37.0)	0.182 <sup>b</sup>
Obez	46 (24.1)	11 (40.7)	
<b>Gravida, ort±SD</b> (min-maks)	1.9±0.9 (1-4)	1.9±0.9 (1-5)	0.672 <sup>a</sup>

n: Gebe sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Pearson Ki-Kare Testi

Gebelerin GDM durumuna göre bazı laboratuvar değerlerinin dağılımını **Tablo 4.2'**de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen gebelerden GDM saptanan ve saptanmayanlar arasında HbA1c, hematokrit ve birinci trimesterdeki kan glukozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p=0.048$ ;  $p=0.024$ ;  $p=0.038$ ). GDM saptanan gebelerin HbA1c, hematokrit ve birinci trimesterdeki kan glukoz değerleri GDM saptanmayan gebelerden anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 6.2**).

Diğer taraftan gebelerin GDM durumları arasında hemoglobin, platelet sayısı, MPV, MCV, MCH ve MCHC değerleri ile nötrofil, lenfosit, monosit ve bazofil sayıları, idrar dansitesi ve femur uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 6.2**).

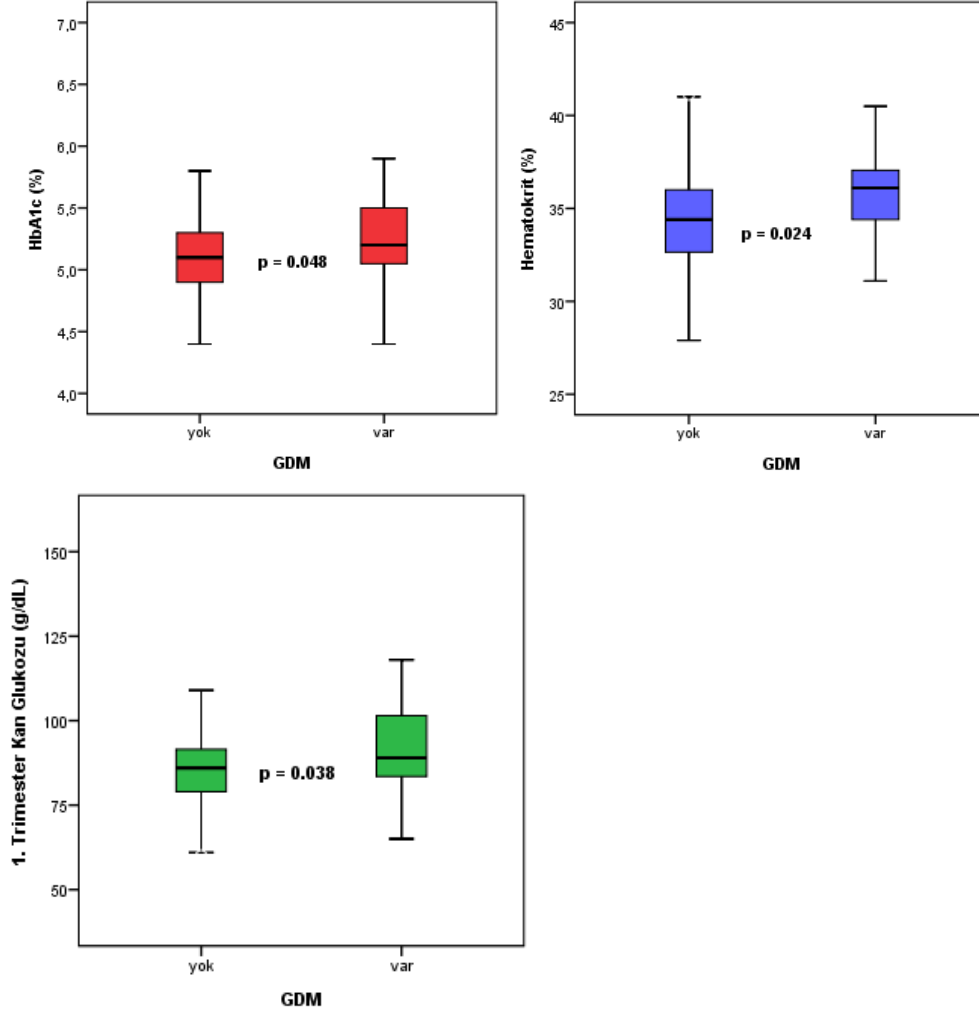


**Tablo 6.2.** Gebelerin GDM durumuna göre bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

	GDM Var		GDM Yok		P
	(n=27)		(n=191)		
	ort±SD (min- maks)		ort±SD (min- maks)		
<b>HbA1c (%)</b>	5.3±0.5 (4.4-6.6)		5.1±0.3 (4.0-5.9)		<b>0.048<sup>a*</sup></b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11.9±1.0 (9.4- 13.8)		11.6±1.0 (8.7- 14.5)		0.081 <sup>b</sup>
<b>Hematokrit (%)</b>	35.7±2.4 (29.9- 40.5)		34.4±2.8 (27.4- 42.6)		<b>0.024<sup>b*</sup></b>
<b>Plaletet (bin/dl)</b>	237.9±61.3 (146- 390)		227.3±54.3 (107- 407)		0.524 <sup>a</sup>
<b>MPV</b>	10.4±0.8 (9.3- 12.0)		10.5±1.0 (6.3- 13.1)		0.318 <sup>a</sup>
<b>MCV</b>	88.1±5.4(74.4- 97.0)		87.4±6.0 (62.5- 99.5)		0.501 <sup>a</sup>
<b>MCH</b>	29.5±2.3 (22.5- 32.1)		29.3±2.6 (15.0- 35.1)		0.486 <sup>a</sup>
<b>MCHC</b>	33.5±1.4 (30.2- 35.9)		33.4±1.7 (21.7- 36.5)		0.874 <sup>a</sup>
<b>Nötrofil</b>	7.6±1.8 (4.3-10.3)		7.0±2.0 (3.0-15.9)		0.116 <sup>a</sup>
<b>Lenfosit</b>	2.04±0.54 (1.02- 3.71)		1.99±0.91 (0.40- 9.30)		0.374 <sup>a</sup>
<b>Monosit</b>	0.66±0.61 (0.31- 1.20)		0.72±0.76 (0.29- 6.90)		0.442 <sup>a</sup>
<b>Eozinofil</b>	0.14±0.10 (0.02- 0.31)		0.13±0.12 (0.01- 0.99)		0.313 <sup>a</sup>
<b>Bazofil</b>	0.04±0.03 (0- 0.10)		0.03±0.02 (0- 0.13)		0.758 <sup>a</sup>
<b>İdrar Dansitesi</b>	1016.3±7.5 (1002-1029)		1014.7±5.8 (1002-1032)		0.226 <sup>a</sup>
<b>1.trimester kan glukoza</b>	95.0±20.4 (65- 150)		86.4±11.5 (58- 136)		<b>0.038<sup>a*</sup></b>
<b>Femur Uzunluğu</b>	25.7±2.1 (21-31)		25.4±1.4 (22-29)		0.521 <sup>a</sup>

n: Gebe sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Student's T Testi

Araştırma kapsamında incelenen gebelerin sadece 1'inde (%0.5) idrarda glukoz saptandı ve bu gebede GDM saptanmadı.



**Şekil 4.** Gebelerin GDM durumuna göre HbA1c, Hematokrit ve Birinci Trimester Kan Glukoz düzeyinin dağılımı

Gebelerin GDM durumuna göre bazı oranların dağılımı **Tablo 6.3**'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen gebelerden GDM saptanan ve saptanmayanlar arasında NLO, NMO, PLO, MEO, PMPVO ve PNO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo 6.3**).

**Tablo 6.3.** Gebelerin GDM durumuna göre bazı oranların dağılımı

	GDM Var (n=27)	GDM Yok (n=191)	p <sup>a</sup>
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
<b>Nötrofil/Lenfosit (NLO)</b>	3.9±1.5 (1.7-9.5)	4.0±2.2 (0.8-24.8)	0.908
<b>Nötrofil/Monosit (NMO)</b>	3.4±1.2 (1.4-6.1)	3.3±1.4 (0.1-12.2)	0.650
<b>Platelet/Lenfosit (PLO)</b>	122.9±42.1 (69.9-232.4)	129.3±60.7 (26.5-527.5)	0.560
<b>Monosit/Eosinofil (MEO)</b>	7.2±6.4 (1.8-26.5)	9.1±11.2 (0.6-75.7)	0.336
<b>Platelet/MPV (PMPVO)</b>	23.1±6.9 (14.6-41.5)	21.9±6.2 (9.7-43.2)	0.562
<b>Platelet/Nötrofil (PNO)</b>	32.6±9.9 (19.8-70.3)	34.4±11.6 (13.6-82.0)	0.511

n: Gebe sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi

Yapılan univariate analizler sonucu anlamlı bulunan değişkenlerin GDM'yi öngörmedeki bağımsız etkileri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiş olup analiz sonuçları **Tablo 6.4**'te sunulmuştur.

Yapılan analiz sonucuna göre; HbA1c, hematokrit ve birinci trimester kan glukoz düzeyinin GDM'yi öngörmede bağımsız etkisinin olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.029; p=0.037; p=0.012). HbA1c değerindeki bir birim artış GDM riskini yaklaşık 3.8 kat arttırırken hematokrit değerindeki bir birim artış 1.2 kat ve birinci trimester kan glukoz düzeyindeki bir birim artış 1.04 kat arttırıyordu (**Tablo 6.4**).

**Tablo 6.4.** Bazı olası prediktörlerin GDM'yi öngörmedeki bağımsız etkileri (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

	<b>B</b>	<b>SH</b>	<b>Wald<math>\chi^2</math></b>	<b>sd</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>p</b>
<b>HbA1c</b>	1.323	0.606	4.763	1	3.76 (1.14-12.32)	0.029*
<b>Hematokrit</b>	0.166	0.079	4.370	1	1.18 (1.01-1.38)	0.037*
<b>1.trimester</b>						
<b>kan</b>	0.035	0.014	6.251	1	1.04 (1.01-1.06)	0.012*
<b>glukozu</b>						

B: Regresyon katsayısı; SH: Standart hata; sd: Serbestlik derecesi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; Cox&Snell R:0.08; Nagelkerke R:0.15; Hosmer&Lemeshow  $\chi^2=13.8$ ; p=0.088

## 5. TARTIŞMA

Gebelikle birlikte ortaya çıkan çeşitli derecedeki glukoz intoleransına gestasyonel diyabet(GDM) denmektedir. Gebelikte maternal ve neonatal morbiditeyi artıran en sık komplikasyon gestasyonel diyabettir. GDM'in erken tanı ve tedavisiyle maternal ve fetal komplikasyonları en aza indirmek hedeflenmektedir. GDM tanısı için 24-28 haftalar arasında tek seferde yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi ya da 50 gr oral glukoz tarama testi kullanılmaktadır. 50 gr oral glukoz tarama testinin pozitif gelmesi durumunda 100 gr oral glukoz tolerans testi uygulanmaktadır[6].

Oral glukoz tolerans testi, çoğu gebe tarafından tolere edilemeyen, zahmetli, zaman alıcı bir tarama yöntemidir. Tüm bu nedenlerden OGTT' ye alternatif bir biyokimyasal marker ya da gebeliğin erken döneminde GDM öngörüsü ve tanısında kullanılabilecek belirteçlere yönelik araştırmalar hızla artmaktadır. GDM öngörüsünde kullanılabilecek belirteçlerin ortaya çıkmasıyla diyabete bağlı maternal ve fetal komplikasyonların azalmasında büyük yarar sağlayacaktır. OGTT yapılmadan önce alternatif testlerin kullanılması ile ilgili günümüzde çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalar arasında dikkat çeken ise her hastaya kolay uygulanabilir bir test olan tam kan sayımı (hemogram) testi ve onun değişkenlerinin yorumlanmasıdır. Son zamanlarda yayınlanmış bazı araştırmalarda tam kan sayımı değişkenlerindeki (hemogram parametrelerindeki) bazı değişkenlerin GDM öngörüsünde kullanılabileceği bildirilmiştir. Özellikle üzerinde durulan belirteç ise ortalama trombosit hacmidir [85].

Biz bu çalışmamızda GDM ile ilişkili olabilecek etkenleri belirleyip, bu etkenlerin GDM öngörüsünde kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmeyi hedefledik. Hemogram değerlerinden ortalama trombosit hacmi (MPV), tam idrar tetkiki, femur uzunluğu, birinci trimestır glukoz değerleri, Hb1c değeri, vücut kitle indeksi ve diğer tam kan sayımı parametrelerinin gebelerde GDM gelişimini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ), insülin direnci ve tip 2 diyabetin yanı sıra GDM gelişiminde de etkisi olduğu bilinmektedir. 2019 yılında Konstantinos Giannakou önderliğinde yapılan gözlemsel çalışmaların umbrella metaanalizinde 30 metaanaliz birlikte değerlendirilmiş ve VKİ'si düşük ya da normal olmasının GDM

gelişimini engellemede en önemli faktör olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda OGTT sonucu pozitif olan ve OGTT sonucu negatif olan grupları ayırt etmede beden kitle indeksi anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim bulgularımız daha önce yapılan çalışmaların aksine maternal vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinin GDM gelişiminde majör bir role sahip olduğunu göstermemektedir.

GDM'de MPV'nin artış patofizyolojisi tam olarak açıklanabilmiş değildir. Ancak insülin direncinin trombosit aktivasyonunun majör bir tanımlayıcısı olduğu ve bunun MPV ile orantılı olduğu bildirilmiştir [86,90]. MPV ile insülin direnci ilişkisinin gösterilmiş olması bu görüşü destekler niteliktedir [86,87,91].

Bir diğer görüş ise platelet aktivasyonu ile enflamasyon arasındaki ilişkidir. GDM'de artmış sitokin grubu ile kronik enflamasyon süreci başlar [86,90]. Son yapılan çalışmalarda, kronik inflamasyon; DM'nin gelişimi, ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesi patogenezinde önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul görmektedir. Diyabetli hastalarda C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL) -1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) -a gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür [130,131]. İnflamatuvar sitokinler farklı hücre tipleri tarafından üretilir, dolaşıma salınır ve farklı doku tipleri üzerinde lokal, merkezi ve çevresel etkilere sahiptir [132]. Bunların dışında hiperglisemide trombositler osmotik basınç nedeniyle şişer. Bu nedenle insülinin megakaryositlerden daha büyük trombosit üretimini aktiflediği hipotezi yürütülmüştür [91]. DM'de MPV düzeyinin artması birçok çalışmada gösterilmiştir [92,93]. Daha sonra yapılan birçok çalışmada MPV ile gestasyonel diyabet ilişkisi araştırılmıştır. Çolak ve ark. [94] toplam 400 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada; gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde ortalama MPV düzeyinin anlamlı yükseldiğini bildirmiştir. Turhan-Iyidir ve ark. [88] 30 GDM tanımlı gebe ile yaptıkları çalışmada üçüncü trimester MPV düzeylerinin gestasyonel diyabetli gebelerde anlamlı yükseldiğini rapor etmiştir. Akyol-Eriksi ve ark. [118], Balkan ve ark. [96], Bozkurt ve ark. [100] ve Baldane ve ark. [90] yaptıkları çalışmalarda GDM'de ortalama MPV düzeyini sağlıklı gebelere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Zhou ve ark. [86] 19 çalışmayı dahil ederek yaptıkları meta-analizde, gestasyonel diyabetli gebelerde MPV düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra çalışmalarda bulunan veriler arasında korelasyon olmadığını vurgulamışlar, bazı çalışmaların [87,96] MPV ile GDM ilişkisini doğrularken, bazı

çalışmalarda [96,97] ise aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda ise MPV düzeyinin GDM'de sağlıklı gebelere göre istatiksels olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Yakın zamanlı bir başka metaanaliz, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)'lu hastalarda, normal sağlıklı gebe kadınlarla karşılaştırıldığında, MPV'nin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir [102]. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik retinopati, mikroalbuminüri olan diyabetik hastalarda ve diyabetik maküler demi olan hastalarda MPV oranının daha çok arttığı gösterilmiştir [102,105].

Yapılan bir meta-analizde Tip 2 DM'de normal popülasyona kıyasla MPV değerleri istatiksels olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak trombosit sayısındaki değişikliklerle ilişkisi gösterilememiştir. Yine bu meta-analize göre bozulmuş açlık glukozu olan hastalar da trombosit sayısı değişikliği olmadan MPV değerlerinin yükseldiği görülmüş [101].

Yapılan bir çalışmada 50 diyabetik hasta, 50 bozulmuş açlık glukoz toleranslı hasta ve 50 kontrol grubu arasında MPV oranları karşılaştırılmış ve MPV; diyabetik ve bozulmuş açlık glukozu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, diyabetik grupta da bozulmuş açlık glukozu grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir [94].

Başka bir retrospektif çalışmada ise Tip 2 DM hastalarının kontrol grubuna göre MPV değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada MPV ile birlikte HbA1c düzeyide karşılaştırılmış ve buna göre; HbA1c>%7,5 olan Tip 2 DM hastalarında HbA1c düzeyi  $\leq$ %7,5 olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş. Tüm bu veriler doğrultusunda glisemik kontrol sağlandığıca, HbA1c ve MPV düşme eğilimine girmiştir. Bu nedenle, glisemik kontrolün trombosit aktivitesini ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve olası diyabetik vasküler komplikasyonları önleyebileceği veya geciktirebileceği sonucuna varılmıştır [106].

1876 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, genel popülasyonun MPV ve plazma açlık glukoz düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış ve prediyabetik hastalarda MPV'nin normoglisemik hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu verilere ek olarak, MPV ve açlık glukoz düzeyi sadece prediyabetiklerde değil aynı zamanda açlık kan glukozu normal olan hastalarda karşılaştırılmış. Açlık kan glukoz düzeyi yüksek olanların düşük olanlara göre MPV'sinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada 2.saat glukoz sonuçları değerlendirilmemiş ve retrospektif olarak tarandığında da çalışmaya dahil edilen hastaların yüzde beşinin DM hastası olduğu bulunmuştur [107].

Literatürde, bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili 96 hasta üzerinde yapılan tek çalışma mevcuttur. 48 bozulmuş glukoz toleranslı hasta ve 48 kontrol grubunda yapılan çalışma sonucunda MPV'nin, bozulmuş glukoz toleransı grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya çıkmış. MPV'nin, bozulmuş glukoz toleransı grubunda OGTT'den sonra 2.saat plazma glukoz seviyeleri ile doğru orantılı olduğu sonucuna varılmış [94].

Tüm bu çalışmaların aksine GDM ile MPV ilişkisinin olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır [98,99,108]. Yin ve ark. [108] gestasyonel diyabetli gebeler ile sağlıklı gebeler arasındaki ortalama MPV düzeylerini karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edememişlerdir. Yine Yıldız ve ark. [99] ile Zhu ve ark. [98] da yaptıkları analizde MPV düzeyinin GDM'de anlamlı bir yükseklikte olmadığını bildirmişlerdir. Hatta, Gorar ve ark. [110] ile Yang ve ark. [111] analizlerinde GDM'de MPV'nin diğer sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu veriler doğrultusunda MPV ile gestasyonel diyabet arasında bir korelasyon olmadığı ve MPV'nin gestasyonel diyabeti öngörmede etkisiz olduğu sonucunu doğurmuştur. Tüm bu nedenlerden ötürü güvenilir bir eşik değer verememektedir

GDM'nin yaş ile doğru orantılı olarak arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur. Hastaların yaşı ilerledikçe GDM görülme sıklığı artmaktadır [112,116]. Çalışmamızda GDM tanılı gebelerde yaş ortalamasıyla birlikte GDM sıklığının arttığına dair anlamlı bir fark saptanmadı.

Çolak ve ark. [95] yaptığı çalışmada 29-48 yaş grubu ile 19-28 yaş grubu gebeler karşılaştırılmış ve yaş ilerledikçe GDM anlamlı yüksek olarak görülmüştür. Çolak ve ark. [95] ve Bozkurt ve ark. [100] tarafından yapılan çalışmalarda bildirilen



MPV ile gestasyonel diyabet ilişkisinde, yaş grubuna bağlı farklılıklar görülmüş. Fakat Turhan- Iyidir ve ark. [88], Akyol-Erikci ve ark. [118], Baldane ve ark. [90], Bozkurt ve ark. [100], ve Kebapçılar ve ark. [87] tarafından yapılan çalışmalarda MPV ile GDM ilişkisinde, grupların yaş ortalaması benzer rapor edilmiştir. Bu veriler doğrultusunda MPV ile gestasyonel diyabet ilişkisinin yaş faktöründe etkilenmemiş olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da iki grup arasında yaş farkı görülmesine rağmen yapılan korelasyon analizinde MPV ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu veri de çalışmamızda ortaya konulan MPV ile gestasyonel diyabet ilişkisinin yaş faktöründen etkilenmemiş olduğunu göstermektedir.

Akyol-Erikci ve ark. [118] GDM ve sağlıklı gebeleri ortalama trombosit hacmini kıyasladıklarında GDM’de daha yüksek bulmuşlardır. Bunun yanı sıra trombosit sayısı ise GDM grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur.

Ancak Baldane ve ark. [90], Balkan ve ark. [95], ve Kebapçılar ve ark. [87] yaptıkları çalışmalarda iki grup arasında ortalama trombosit sayısı arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Çalışmamızda da trombosit sayısı gestasyonel diyabetli grupta anlamlı bir fark bulunmamıştır. MPV’nin GDM’de yükseldiğini bildiren çalışmalardan elde edilen analizler sonrası trombosit sayısındaki farklılıkların MPV ile GDM arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

GDM’de gebeliğe bağlı fizyolojik olarak hiperkoagülabilité artar ve buna sekonder trombosit sayısı düzeyi tromboz riskini azaltmaya yönelik kompanzatuvar olarak düşmüş olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız ayrıca, MPV ile trombosit sayısı düzeyleri arasında negatif bir ilişki ortaya koymuş, yüksek MPV düzeylerinde düşük trombosit sayısı düzeyleri saptanmıştır. Bunun yanısıra GDM’de trombosit sayısı düşüklüğünün sebebi fizyolojik trombositopeni, dev plateletler, trombosit kümeleşmesi (EDTA’lı tüp kullanımı), trombosit satellizmi (trombositlerin nötrofile, lökositte gidip yapışması), trombosit tüketiminin artmasının da olabileceği düşünülmektedir [119,120]. Gebelikle birlikte ortaya çıkan fizyolojik trombositopeniye sekonder olarak ortalama trombosit hacminin arttığı bildirilmektedir [120]. Bunun yanısıra trombosit yapımının azaldığı hastalıklarda ise

ortalama trombosit hacminin azaldığı belirtilmektedir [99]. Tüm bu nedenlerden gebelerde yükselen MPV oranının trombosit yapımına bağlı olarak değil, gebeliğe özgü olarak yükseldiğini düşündürmektedir.

Erikçi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise GDM grubunda kontrol grubuna göre trombosit sayısı düşük, MPV düzeyi ise yüksek saptanmış ve MPV'nin GDM öngörüsünde kullanılabilir bir marker olduğu ileri sürülmüştür [118]. Mukerji ve ark. [121] yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda MPV'nin glukoz yüksekliği ile pozitif ilişkili olduğu ve kötü glisemik kontrolü gösterdiği bildirilmiştir. Diyabetik ile MPV düzeyinin yükselmesi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hipoteze göre ileri sürülen görüşlerden biri; hiperglisemiye sekonder gelişen hiperosmolarite ile buna bağlı gelişen osmotik ödem olduğudur [122]. Diğer bir görüş ise trombosit döngü hızının artmasıyla genç trombosit üretiminin artmasıdır [123]. İnsülin direnci nedeniyle artan insulin düzeylerinin megakaryositlerden daha fazla trombosit yapımını uyarması bir başka teoridir [112]. Biz de çalışmamızda GDM tanılı hastalarda kontrol grubuna göre MPV seviyesinde anlamlı bir fark saptamadık ( $p=0.318$ ).

Fong ve ark. [124] HbA1c'nin GDM gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Hughes ve ark. [125] yaptığı çalışmada ise HbA1c'nin gebelerde diyabet ve ilerleyen gebelik haftalarında gebelik sonuçları için yüksek derecede öngörude etkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda GDM tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında HbA1c testi sonuçlarının GDM'li hasta grubunda anlamlı yüksek olduğunu saptadık( $p=0.048$ ).

Yapılan çalışmalarda GDM'li hastalarda Hb düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu sebeple Hb düzeyinin GDM'de bir risk faktörü olabileceğinden bahsedilmiştir [126,127]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre perinatal ilk visitide hemogram parametrelerinden olan Hb düzeyi ölçülmelidir. Hb düzeylerine ve GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma azdır. Hb düzeyi nutrisyonla birlikte değişmektedir (Nutritional anaemias, Annamraju., Huisma). Lao ve ark [128] çalışmasında, yüksek Hb değerleri ile GDM arasında ilişki olabileceği bulunmuştur. Bir başka çalışmada gebelerde Hb değerleriyle GDM riskini 3,8 ve 3,3 kat arttırdığı

bildirilmiştir [129]. Mehrabian ve Hosseini çalışmasında Hb seviyesinin yükselmesiyle gebelerde GDM riskinin arttığı sonucu ortaya çıkmıştır [130]. Çalışmamızda GDM hastalarında Hb değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır ( $p=0.081$ ).

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında başlayan veya tanı koyulan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. HbA1c, hematokrit ve birinci trimesterdeki kan glukozu parametreleri çalışmamızda anlamlı çıkmasına rağmen güvenli tarama testi olarak kullanılabilecek testler olamamıştır. Çalışmamıza göre trombosit profilinin gestasyonel diyabet öngörüsünde rolü yoktur. 75 gr OGTT hala altın standart olarak varlığını sürdürmektedir. GDM tarama testi olarak alternatif tarama parametrelerinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. Rıza Madazlı Gebelikte Tarama ve Öngörü 1. baskı 2017 İstanbul Tıp Kitabevi sayfa: 103-113
2. HAPO study cooperative research group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
3. Hatemi H., Biyal F., Korugan Ü., Diabetes Mellitus, Dergah Tıp Yayınları, İstanbul, 1983, 81-84.
4. Modern Tıp Seminerleri, Diabetes Mellitus, Edt Gedik O., Akalın S., Gebelik ve Diabet, Güneş Kitabevi Yayınları Ankara, 1989, 149-162.
5. Biberoglu S., Gestasyonel Diyabet ve Diyabetik Gebe Tanı ve Tedavi Prensipleri, Türk Diyabet Yıllığı 2001-2002, Türk Diyabet Cemiyeti ve Türk Diyabet Yıllığı, 47-51.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, 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.
7. Agarwal MM, Punnoose J, Dhath GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63(1):73-4.
8. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–64
9. ACOG Practice Bulletin No. 30: Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2001;98:525–38.
10. Akhalya K, Sreelatha S, Rajeshwari, Shruthi K A review article- gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Int J*. 2019;7(1):26–39.
11. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, and Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(6): 600–610.
12. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, and Brunetti A, Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017; 40(9): 899–909.
13. Kanguru L, Bezawada N, Hussein J, and Bell J. The burden of diabetes mellitus during pregnancy in low- and middle-income countries: a systematic review. *Global Health Action*. 2014(7) 1, 3987.

14. <http://www.who.int>.
15. Dirar AM, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z, *World J Diabetes* 2017; 15; 8(12): 489-506.
16. Dahlgren J. Pregnancy and insulin resistance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2006;4(2):149–152.
17. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
18. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):576 e1-6.
19. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):409 e1-7.
20. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1227-33.
21. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012(210):1-327.
22. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL, Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):798-802.
23. Buchanan, Thomas A., and Anny H. Xiang. "Gestational diabetes mellitus." *J. Clin. Invest.* 2005; 115(3): 485-491.
24. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:1674-1683.
25. Gottlieb AG, Galan HL. Shoulder dystocia: an update. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:501-31.
26. American diabetes association :standards of medical care in diabetes—2012 *Diabetes care* 35:S11 ,2012

27. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991- 2002.
28. Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J* 1990;83:156
29. Jowett N. Screening for diabetes in pregnancy : is random blood glucose enough? *Diabet Med* 1987;4:160-3.
30. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ* 1999;319:812-5.
31. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal- Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004;1023- 1061.
32. Schaefer –Graf UM et al: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313.
33. Diyabetüs Mellitus Tanı, Tedav, İzlem Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2018.
34. Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.
35. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-1158.
36. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 79-84.
37. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-930
38. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26(1):134-8.
39. Rey E, Monier D, Lemonnier M. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcome. *Clin Inves Med* 1996; 19: 406-415.
40. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 714-717.
41. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National

Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123-9.

42. Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR, Dodd JM. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial. *BJOG.* 2018;125(12):1558-66.
43. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):780-6.
44. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86.
45. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol.* 2005;25(4):241-4.
46. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1237-41.
47. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39(4):457-60.
48. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4674-82.
49. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care.* 2011;34(7):1660-8.
50. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S165-S72.
51. American Diabetes A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S88-90.
52. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care.* 2009;32(6):996-1000.



53. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1015-22.
54. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3345-55.
55. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):415-9.
56. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes.* 1985;34 Suppl 2:78-80.
57. Nankervis A, McIntyre D, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C, Jeffries W. "ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia." 2013.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406-416.
59. American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes-2013" *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
60. Tempe A, Mayanglambam RD. "Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus" *J Obstet GynaecolRes*2013; 1147-1152.
61. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:607.
62. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279.
63. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:121.
64. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-2015.
65. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:55-59.

66. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21(8):829–36.
67. 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.
68. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG*. 2017;124(4):669-77.
69. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol*. 1996;13(5):293-6.
70. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):364 e1-8.
71. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
72. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, et al. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2015;126(5):978-86.
73. Ryan EA, Al-Agha R. Glucose control during labor and delivery. *Curr Diab Rep*. 2014;14(1):450.
74. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
75. Cole JL, Marzec UM, Gunthel CJ, Karpatkin S, Worford L, Sundell IB, et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus–infected patients. *Blood*. 1998;91(9):3239-46.
76. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):157-61.
77. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets: II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48(6):1083-7.

78. Kamath S, Blann A, Lip G. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*. 2001;22(17):1561-71.
79. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004;103(6):2096-104.
80. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-84.
81. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994;89(3):991-7.
82. KARIO K, MATSUO T, NAKAO K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical & Laboratory Haematology*. 1992;14(4):281-7
83. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:98.
84. Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(14):2519.
85. Bonongwe P, Lindow SW, Coetzee EJ. Reproducibility of a 75G oral glucose tolerance test in pregnant women. *J Perinat Med*. (2015) 43:333–8
86. Zhou Z, Chen H1, Sun M1, Ju H1. Mean Platelet Volume and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018 May 2;2018:1985026.
87. Kebapcilar L, Kebapcilar AG2, Ilhan TT3, Ipekci SH1, Baldane S4, Pekin A2, Kulaksizoglu M5, Celik C6. Is the Mean Platelet Volume a Predictive Marker of a Low Apgar Score and Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus? A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):OC06-OC10.
88. Iyidir OT, Degertekin CK, Yilmaz BA, Toruner FB, Akturk M, Arslan M. Elevated mean platelet volume is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):640-3
89. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27-42.

90. Baldane S, Ipekci SH1, Kebapcilar A. Relationship Between Insulin Resistance and Mean Platelet Volume in Gestational Diabetes Mellitus. *J Lab Physicians*. 2015 ;7(2):112-5.
91. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173-6.
92. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8.
93. Bonongwe P, Lindow SW, Coetzee EJ. Reproducibility of a 75G oral glucose tolerance test in pregnant women. *J Perinat Med*. (2015) 43:333–8.
94. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impairedfasting glucose. *Platelets* 2006;17:67-9
95. Colak E1, Ozcimen EE1, Ceran MU1, Tohma YA2, Kulaksızoglu S3. Role of mean platelet volume in pregnancy to predict gestational diabetes mellitus in the first trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 4:1-6.
96. Balkan F, Usluogullari CA, Ücler R, Usluogullari B, Caner S. Mean platelet volume (MPV): could it be used as a predictive marker for gestational diabetes ? *Gaziantep Med J* 2014;20(2):123-125.
97. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(5):589-93.
98. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, Chen M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PLoS One*. 2015;27;10(4):e0126490.
99. Yildiz S, Ücler R, Alay M, Bulut Ekici E. Which hemogram parameter is more cautionary in euthyroid patients with gestational diabetes mellitus. *Eastern J Med*. 2016; 21(4): 162-7.
- 100.Bozkurt N, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoğlu O. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(1):51-4.
- 101.Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015;31(4):402-10.

102. Zhou Z, Chen H, Sun M, Ju H. Mean Platelet Volume and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*. 2018;2018.
103. GÜNGÖR AA, GÜR SOY G, GÜNGÖR F, Bayram SM, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(5):1292-9.
104. Bayram SM, GÜR SOY G, GÜNGÖR AA, GÜNGÖR F, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(2):251-8.
105. Tetikoğlu M, Aktas S, Sagdik HM, Tasdemir Yigitoglu S, Özcura F, editors. Mean platelet volume is associated with diabetic macular edema in patients with type-2 diabetes mellitus. *Seminars in ophthalmology*; 2017: Taylor & Francis.
106. Ozder A, Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(8):2292.
107. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:14.
108. Yin SM, Li YQ, Xie SF, Ma LP, Wu YD, Nie DN, Feng JH, Xu LZ. [Study on the variation of platelet function in pregnancy induced hypertension and gestational diabetes mellitus]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(1):25-8.
109. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;31:12-23.
110. Gorar S, Abanonu GB, Uysal A, Erol O, Unal A, Uyar S, Cekin AH. Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(5):848-854.
111. Yang H, Zhu C, Ma Q, Long Y, Cheng Z. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2015;43(1):89-93.
112. Watanabe S, Tomino Y, Inoue W, Yagame M, Kaneshige H, Nomoto Y, Sakai H. Correlation of renal histopathology duration of diabetes, and control of blood glucose in patients with type II diabetes. *J Diabet Complications*. 1987

113. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*. 1991;40; 2:131-5.
114. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:246-249.
115. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cucuru I, Ghio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62:131-7.
116. Ustun Y, Engin YE, Meydanlı M. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnancies at 35 and Older Age Group *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005; 6: 46-48.
117. Beyazit F1, Beyazit Y2. Critical Variables Affecting Cord Blood MPV and IMA Levels in Gestational Diabetic Mothers. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(6):441.
118. Erikçi AA, Muşcu M, Dündar O, Oztürk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology*. 2008;13(1):46-8
119. Özatlı D. Trombositopeni: Ne Çok Nedeni Var! Dr. Etlik SSK Ğhtisas Hastanesi ,Hematoloji Kliniği. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2004;9-12
120. George JN, Rizvi MA: Thrombocytopenia. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn A. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Co. New York. 2001;1495-1539.
121. Mukerji, M. Chiu, B. R. Shah. Impact of gestational diabetes on the risk of diabetes following pregnancy among Chinese and South Asian women. *Diabetologia* 2012; 55:2148–2153.
122. Martyn CN, Young RJ, Ewing DJ. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Is there a link between iritis and diabetic autonomic neuropathy? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 5;292(6525):934.
123. Guthikonda S, Mangalpally K, Vaduganathan M, Patel R, Delao T, Bergeron AL, Dong JF, Lev EI, Kleiman NS. Increased platelet sensitivity among individuals with aspirin resistance - platelet aggregation to submaximal concentration of arachidonic acid predicts response to antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):83-9.
124. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:641.e1–7.

125. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c  $\geq 5.9\%$  (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953-9.
126. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res*. 2017;40(3):213-220.
127. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, Feng H, Li B, Li S, Yang H. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 26;18(1):263.
128. Tam WH, Ma RC, Yang X, Ko GT, Lao TT, Chan MH, Lam CW, Cockram CS, Chan JC. Cardiometabolic risk in Chinese women with prior gestational diabetes: a 15-year follow-up study. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73(2):168-76.
129. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Use of oral glucose tolerance test in early pregnancy to predict late-onset gestational diabetes mellitus in high-risk women. *Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(3):331-6.
130. Mehrabian F, Hosseini SM. Comparison of gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia in women with high hemoglobin in the first trimester of pregnancy: A longitudinal study. *Mehrabian, Pak J Med Sci*. 2013; 29(4):986-90.
131. De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1295-301.
132. Garcia C, Fève B, Ferre P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(5):327-38.

# **EKLER**



Evrak Tarih ve Sayısı: 27/02/2020-E.5710



T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Yazı İşleri Müdürlüğü



Sayı : 15386878-044  
Konu : Etik Kurul Onayı

**Sayın Arş.Gör. Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK**  
**Araştırma Görevlisi**

İlgi : 13/11/2019 tarihli ve E.30090 sayılı dilekçeniz.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Osman Fadıl KARA ile işbirliğinizde yürütülen "Trombosit Profilinin Gestasyonel Diyabet Öngörüsündeki Rolü" konulu araştırma çalışması, Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiştir.

Söz konusu çalışmanın yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış olup, Kurul Kararının bir örneği ilişikte gönderilmiştir.  
Bilgilerinize rica ederim.

**e-İmzalıdır**

Prof.Dr. Recep KÜRKCÜ  
Rektör a.  
Rektör Yardımcısı

Ek: Kurul Kararı (1 sayfa)

T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
06 Şubat 2020	2	09

**KARAR NO 09:**

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Osman Fadıl KARA'nın yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak görev alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Arş. Gör. Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK'un işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde randomize kontrollü olarak retrospektif çalışma niteliğinde yapılması öngörülen "**Trombosit Profilinin Gestasyonel Diyabet Öngörüsündeki Rolü**" konulu çalışma, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu çalışmanın yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
<b>BAŞKAN</b>	Prof. Dr. İlkay ÖZTÜRK ÇALI		
<b>ÜYELER</b>	Dr. Öğr. Üyesi Bedirhan Sezer ÖNER		
	Dr. Öğr. Üyesi Eylem TOPBAŞ		
	Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN	KATILMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Aylin ÇAPRAZ		
	Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK		
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN		
	Dr. Öğr. Üyesi Nurdan KARPUZ DEMİR		

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hürrem Sultan ATAÇ ŞENTÜRK

Doğum Yeri : Kastamonu

Doğum Tarihi : 18/09/1989

### EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi :Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek Lisans Öğrenimi : Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

### BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar (-SCI -Diğer):

b) Bildiriler (-Uluslararası –Ulusal) :

P Yenidoğan Epidermolizis Bülloza;Vaka Sunumu, Metin Şentürk, Hürrem Sultan Ataç Şentürk, Osman Fadıl Kara, 14. Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi 2019

P Plasentomegali Prenatal Takiplerde Metabolik Hastalıkların Göstergesi Olabilir Mi?; Hürrem Sultan Ataç Şentürk, Metin Şentürk, Pervin Karlı, 14. Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi 2019

OP Dev İsthmosel; Pervin Karlı, Hürrem Sultan Ataç Şentürk, Osman Fadıl Kara, Metin Şentürk, 16. TJOD Kongresi 2018

c) Katıldığı Projeler :

### İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl : İstanbul Maltepe Toplum Sağlığı Merkezi

### İLETİŞİM

E-posta Adresi : [hurrem.atac@amasya.edu.tr](mailto:hurrem.atac@amasya.edu.tr)