



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANILI GEBELER
İLE SAĞLIKLI GEBELERİN, TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN VE HER ÜÇ TRİMESTERDEKİ HEMOGRAM
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülçin GÜNER**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI**

EKİM-2019



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANILI GEBELER
İLE SAĞLIKLI GEBELERİN, TİROİD FONKSİYON
TESTLERİNİN VE HER ÜÇ TRİMESTERDEKİ HEMOGRAM
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülçin GÜNER**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI**

EKİM-2019

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03/05/2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:/...../.....

Adı-Soyadı: Gülçin GÜNER

İmza:

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir, tecrübe ve yüksek enerjisi ile, eğitime ve hayatıma katkıda bulunan değerli hocam, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e ,

Tezime ve eğitime olan katkılarından dolayı, çok değerli tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü katkı ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Orhan ÜNAL, Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR ve Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI' ya,

Asistanlığa başladığımız ilk günden itibaren uyum içinde çalıştığımız, karşılaştığımız her problemin üstesinden beraberce geldiğimiz kıymetli eş kıdem arkadaşlarım Dr. Nimet YERLİ ve Dr. Melih DEMİR' e,

Bu süreçte yanımda olan kliniğimizin uzman ve asistan hekimlerine, çalışma arkadaşlarım ebe, hemşire, sekreter ve personellerimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem, babam ve kardeşim Gökçe'ye sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarihçesi.....	3
2.1.3 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalansı.....	3
2.1.4 Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması.....	4
2.1.5 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi	5
2.1.6 Diyabetes Mellitus, Obezite ve İnsülin Direnci ile İnflamasyon İlişkisi.....	6
2.1.7 Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişmesinde Risk Faktörleri.....	10
2.1.8 Gestasyonel Diabetes Mellitus’ ta Tarama ve Tanı	11
2.1.9 Gestasyonel Diabetes Mellitus’ un Komplikasyonları	13
2.1.9.1 Fetal komplikasyonlar	14
2.1.9.2. Maternal komplikasyonlar	15
2.1.10 Gestasyonel Diabetes Mellitus’ ta Tedavi	16
2.1.10.1 Diyet.....	17
2.1.10.2 Egzersiz	18
2.1.10.3. İlaç tedavisi	19
2.1.11 İntrapartum Maternal Kan Şekeri Kontrolü.....	20
2.1.12 Gestasyonel Diyabetes Mellitus’ ta Takip ve Doğum Zamanlaması.....	21
2.1.12.1.Takip	21
2.1.12.2 Doğum zamanlaması.....	23

2.1.13 Gestasyonel Diyabetes Mellitus' ta Uzun Dönem Prognoz ve Postpartum Takip.....	24
2.1.14 Hemogram Parametreleri	26
2.1.14.1. Hemogram parametrelerinin tanımı (162)	26
2.1.14.2. Plateletler.....	28
2.1.14.3. Mean platelet volume (MPV).....	28
2.1.14.4. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)	29
2.1.14.5. Platelet to lymphocyte ratio (PLR)	29
2.1.15 Gebelikte Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	72
6. ÖZET.....	77
7.ABSTRACT.....	80
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ.....	102

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG:	American Collage of Obstetrics of Gynecology
ADA:	American Diabetes Assosiation
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
Ark.:	Arkadaşları
AKŞ:	Açlık kan şekeri
AFİ:	Amniotic Fluid Index
AFP:	Alfa Feto Protein
APG:	Açlık Plazma Glukozu
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
Bas:	Basofil
BKI:	Beden Kitle İndeksi
CST:	Kontraksiyon Stres Test
CRL:	Baş-popo Mesafesi
CRH:	Corticotropin releasing hormone
DM:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DRL:	Dekstrozlu Ringer Laktat
EDPSG:	Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu
EFW:	Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)
Eos:	Eozinofil

FDA:	Food and Drug Administration
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus
GCT:	Glukoz Yükleme Testi
HAPO:	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study(Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları Çalışma Grubu)
HbA1C:	Glukolize Hemoglobin
HCG:	Human Chorionic Gonadotrophin
HDL:	High density lipoprotein
Hb:	Hemoglobulin
Hgb:	Hemoglobulin
Hct:	Hematokrit
HPL:	Human Plasental Laktojen
IADPSG:	International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu Birliği)
IDF:	International Diabetes Fedaration (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
iv:	İntravenöz
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
IRS-1:	İnsülin reseptör substrat-1
KŞ:	Kan şekeri
Lym:	Lenfosit
MAPK:	Mitojenle aktifleşen protein kinaz
MCH:	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC:	Mean corpuscular hemoglobin concentration

MCV:	Mean platelet volume
MPV:	Mean platelet volume
MODY:	Maturity Onset Diabetes of the Young (erken başlangıçlı erişkin tipi diyabet)
NDDG:	National Diabetes Data Group
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH:	National Institutes of Health
Neu:	Nötrofil
NLR:	Neutrophil to lymphocyte ratio
NPH:	Orta Uzun Etkili İnsülin
NST:	Non-stres testi
NF-kB:	Nükleer faktör kabba B
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PDW:	Platelet Distribution Width (trombosit dağılım genişliği)
PCT:	Plateletokrit
PLT:	Platelet
PLR:	Platelet to lymphocyte ratio
PP:	Postprandiyal
PG:	Plazma Glukozu
PGDM:	Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
PRL:	Prolaktin
RDW:	Red cell distribution width

RDS:	Respiratuar Distres Sendromu
RBC:	Red blood cell
RTC:	Retikülosit
ST3:	Serbest T3
ST4:	Serbest T4 (Tiroksin)
T1DM:	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM:	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TKŞ:	Tokluk kan şekeri
TFT:	Tiroid Fonksiyon Testleri
TSH:	Tiroid Stimulan Horman
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TURDED:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TNF- α:	Tümör nekroz faktör-alfa
U/ü:	Ünite
USG:	Ultrasonografi
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	World Health Organization
WBC:	White blood cell

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1:** Gestasyonel diyabet için risk faktörleri
- Tablo 2:** 75 gr OGTT’de tanı için kabul edilen güncel değerler
- Tablo 3:** 100 gr OGTT’de tanı için kabul edilen güncel değerler
- Tablo 4:** Hemogramdaki eritrosit indeksleri ve tanısal değerleri
- Tablo 5:** Hemogramdaki lökosit indeksleri ve tanısal değerleri
- Tablo 6:** Gruplara Göre Yaş ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi
- Tablo 7:** Gruplara Göre Takiplerdeki Hemoglobin (HB) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 8:** Gruplara Göre Takiplerdeki Hematokrit (HCT) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 9:** Gruplara Göre Takiplerdeki RBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 10:** Gruplara Göre Takiplerdeki MCH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 11:** Gruplara Göre Takiplerdeki RDW Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 12:** Gruplara Göre Takiplerdeki MCV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 13:** Gruplara Göre Takiplerdeki MPV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 14:** Gruplara Göre Takiplerdeki WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 15:** Gruplara Göre Takiplerdeki PLT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 16:** Gruplara Göre Takiplerdeki PCT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 17:** Gruplara Göre Takiplerdeki PDW Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 18:** Gruplara Göre Takiplerdeki NEU Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 19:** Gruplara Göre Takiplerdeki LYM Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

- Tablo 20:** Gruplara Göre Takiplerdeki EOS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 21:** Gruplara Göre Takiplerdeki BAS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 22:** Gruplara Göre Takiplerdeki PLR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 23:** Gruplara Göre Takiplerdeki NLR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 24:** GDM Varlığına Göre PLR ve NLR Ölçümleri İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları
- Tablo 25:** GDM Varlığı ile PLR ve NLR Ölçümleri (Kesme Değerleri) İlişkisi



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** GDM' de plasental hormonlar tarafından tetiklenen insülin direnci
- Şekil 2:** İnflamasyonda insülin direnci
- Şekil 3:** Obeziteye bağlı kronik inflamasyonun patofizyolojisi ve periferik insülin direnci
- Şekil 4:** Obeziteyle indüklenen inflamasyon ve streste, sistemik insülin direncinin gelişimi
- Şekil 5:** Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi
- Şekil 6:** Gruplara göre takiplerdeki hemoglobin (HB) ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 7:** Gruplara göre takiplerdeki hematokrit (HCT) ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 8:** Gruplara göre takiplerdeki RBC ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 9:** Gruplara göre takiplerdeki MCH ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 10:** Gruplara göre takiplerdeki RDW ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 11:** Gruplara göre takiplerdeki MCV ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 12:** Gruplara göre takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 13:** Gruplara göre takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 14:** Gruplara göre takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 15:** Gruplara göre takiplerdeki PCT ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 16:** Gruplara göre takiplerdeki PDW ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 17:** Gruplara göre takiplerdeki NEU ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 18:** Gruplara göre takiplerdeki LYM ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 19:** Gruplara göre takiplerdeki EOS ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 20:** Gruplara göre takiplerdeki BAS ölçümlerinin dağılımı

- Şekil 21:** Gruplara göre takiplerdeki PLR ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 22:** Gruplara göre takiplerdeki NLR ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 23:** Gruplara göre takiplerdeki NLR ölçümlerinin dağılımı
- Şekil 24:** GDM varlığına göre NLR düzeylerine ilişkin ROC eğrisi
- Şekil 25:** GDM varlığına göre PLR ve NLR düzeylerine ilişkin ROC eğrisi



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), başlangıcı gebelikte olan veya diyabet tanısını ilk kez gebelik döneminde alan, karbonhidrat toleransındaki bozukluğu ifade eder (1). GDM'ye gebelikten önce de var olan ancak tanısı gebeliğe kadar konmamış karbonhidrat intoleransı da dahildir. Gestasyonel diyabetes mellitus gebelikte görülen en sık medikal komplikasyonlarından biridir (2).

GDM sıklığı yaş, ırk, vücut yapısı ile tanı ve tarama kriterlerine göre değişkenlik göstermektedir ve yaklaşık olarak tüm gebeliklerin % 1-14'ünde görülmektedir (3, 4). Türkiye' deki prevalansı % 4-10 arasındadır (5, 6). GDM prevalansında geçtiğimiz yirmi yılda artış gözlenmiştir, bunun önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite, ileri maternal yaş ve sağlık hizmetlerine daha çok sayıda gebenin ulaşabiliyor olması gösterilmektedir (7).

Diyabetik gebelikler, hem anne hem de bebek için birçok olumsuz durumlara yol açabilmektedir. GDM varlığında maternal ve perinatal morbidite artmaktadır. Makrozomik fetüs, distosi, kalıcı veya geçici doğum travmaları, operatif doğum, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm, bebekte neonatal hipoglisemi, respiratuar distres sendromu, yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacında artış, bebekte uzun dönemde diyabet ve metabolik sendrom gelişmesinde artış; annede preeklampsi, hipertansiyon, doğum sonrası diyabetin kalıcı hale gelmesi veya ileri dönemde diyabet ve hipertansiyon için riskin artmış olması gibi çok önemli komplikasyonlar mevcuttur. Bu nedenle, GDM tanısını koymak ve uygun tedaviyi başlamak önemlidir.

Hastalığın erken tespit edilmesi oldukça önemlidir. GDM tanısı sonrasında gerekli yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Ülkemizde son yıllarda, gebelerde oral glikoz tolerans testinin (OGTT) zararlı olduğu, test sırasında yüklenen glikozun plasentayı bozduğu, bebeğin gelişimini engellediği ve erken doğuma neden olabileceği bazı kesimlerce dile getirilmiş, bu testin zararlı olduğu şeklinde bir yanlış inanış oluşturulmuştur. Her ne kadar kadın hastalıkları doğum ile endokrinoloji hekimleri ve dernekleri bunların gerçeği yansıtmadığını söylese de halen bazı gebeler OGTT testine direnç göstermektedir.

Bu durum tanı koymada hızlı, kolay erişilebilir ve pahalı olmayan yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Bilim adamları, diyabet taramasına katkıda bulunacak yeni parametrelerin arayışı içerisindeyler. OGTT'ye alternatif olarak sunulan yeni parametrelerin muhtemel yakın bir gelecekte klinisyenler tarafından kullanılabilceği düşünölmektedir (9, 10, 11, 12).

Yapılan bazı araştırmalarda hemogram parametrelerinden PLT (platelet), PCT (plateletokrit), MPV (Mean platelet volume), PDW (trombosit dağılım genişliği), NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (Platelet to lymphocyte ratio) değerleri ile GDM arasında (15) ve tiroid fonksiyon testlerinden (TFT), sT4 ve TSH düzeyleri ile GDM arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (9,13,14,16). Diyabetin patogenezinde, enflamatuvar süreçlerin rol oynadığı ve bu ilişkinin insölin direncine dayandırıldığı bazı çalışmalar mevcuttur (18,19,20). Enflamasyonda, sitokinlerin yükselmesiyle, pankreas beta hücrelerinin fonksiyonu bozulmaktadır. Literatürde interlökin 6 ve CRP dahil bazı inflamasyon belirteçlerinin diyabette artmış olduğu ve gelecekte bu belirteçlerin diyabet riskini öngörmekte kullanılabilceği düşünölmektedir (21,22,23). Nötrofil, lenfosit ve trombositler inflamasyonda aktif rol oynayan hücrelerdir. Bu nedenle NLR ve PLR oransal değerleri ile platelet parametreleri (PLT, MPV, PDW, PCT) inflamatuvar sürecin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (24,25,26).

Çalışmamızda, gebelerde rutin çalışılan, ucuz ve pek çok merkezde yapılan TFT ve Hemogram testi verileri ile GDM arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada, hastanemizde 2017-2019 yılları arasında takip edilen GDM tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebelerin, tiroid fonksiyon testleri ve her üç trimesterdeki hemogram değerlerini karşılaştırarak, bu biyokimyasal testlerin, GDM tahmin gücü üzerine istatistiksel değeri olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanımı

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelikte başlayan ya da ilk tanısı gebelikte konan karbonhidrat toleransındaki bozukluktur (1). Gebelikten önce diyabet olduğu bilinen kadınlarda isimlendirme “Pregestasyonel veya aşikar diyabet” olarak yapılırken; gebelik sırasında diyabet tanısı alanlarda isimlendirme “Gestasyonel diyabet” şeklinde yapılır. Diyabetik kadınların % 90’ını GDM, % 10’unu aşikar diyabet oluşturur. Doğumdan sonraki 20 yıl içinde de gestasyonel diyabetli kadınların yarısında aşikar DM gelişmektedir (27).

2.1.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarihçesi

Matthews Duncan, 1880’lerin başlarında, diyabetin gebelikte ortaya çıkabileceğini ve gebeliğin sona ermesiyle birlikte geçebileceğini gözlemlemiştir (28). Offergoldin, 1908’de 57 diyabetli kadının gebeliklerini incelemiş, bunların %66’sında perinatal mortalite olduğunu bildirmiştir. 1916’da Juslin ise, insülin keşfi öncesi gestasyonel diyabeti tanımlamış, o dönemde spontan abort ve preterm doğum oranının gestasyonel diyabetlilerde %30 olduğunu bildirmiştir (29). Tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve insülinin 1922’deki keşfiyle maternal ve perinatal mortalite oranlarında anlamlı azalma izlenmiştir (30). 1950’lerde William Peter Uprichard Jackson, diyabetli kadınlarda ölü doğum ve fetal makrozomi gibi komplikasyonların daha sık olduğunu bildirmiştir (31).

2.1.3 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalansı

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan GDM’ in sıklığı yaş, ırk, vücut yapısı, tarama ve tanı kriterlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %1-14’ü arasında değişmektedir (3,4). İspanyol, yerli amerikalı, asyalı ve izlandalı gibi bazı etnik kökenlerde GDM prevalansında artış görülmektedir. ABD’de kullanılan güncel testler ile GDM prevalansının %6-7 civarında arasında olduğu ve yıllık 4 milyondan fazla doğumun yaklaşık 250.000’inin GDM’den etkilendiği tahmin edilmektedir (32). Türkiye’de prevalansı % 4-10 arasındadır (5, 6).

Prevalansın bu şekilde değişiklik göstermesinin en önemli nedeni dünya genelinde gittikçe artan yüksek kilolu ve obez birey sayısı ile tanı testlerinde kabul edilen eşik değerlerinin düşmesidir. Ayrıca tarama testlerinin de yaygın olarak kullanılmasıyla diyabet tanısı konulan popülasyonda artış meydana gelmiştir. Bu nedenle gestasyonel diyabetli gebelerin %5-10'unun aslında aşikar diyabetli olduğu saptanmıştır. Gözlenen bu artışın genel olarak; diyabetik aile öyküsü, bilinen gestasyonel diyabet öyküsü, ileri anne yaşı, artmış vücut kitle indeksi, polikistik over sendromu, hipertansiyon, değişen etnik köken gibi risk faktörlerindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm bu risk faktörleri, son 20 yılda GDM prevalansını artırıcı yönde etkilemiştir (4).

2.1.4 Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması

Gebelik; maternal hormonlarda dramatik artışın olduğu ve bununla birlikte fetüsün giderek artan besin ihtiyacını içeren kompleks metabolik bir durumdur. Gebe kadındaki metabolik farklılaşmanın amacı, fetüs büyürken ona yeterli enerjiyi temin edebilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji, ileri dönemde fetusun ihtiyaçlarının karşılanmasında kullanılır (33).

Gebeliğin ilk üç ayında progesteron ve östrojen artışıyla pankreas beta hücrelerinde hiperplazi olur. Böylece annede glukozu karşı oluşan insülin cevabı artar. Gebe kadında glukozun periferik tüketimi artar ve bu nedenle maternal kan glukozunda düşüőe sebep olur. Böylece gelişmekte olan embriyo, hipergliseminin etkilerinden korunmuş olur (34,35). On ikinci gebelik haftasına doğru maternal açlık kan glukozu minimal seviyelere iner. Gastrointestinal sistem kaslarında relaksasyon meydana gelir ve mide boşalması gecikir, böylece yemek sonrası kan glukozu daha yavaş bir şekilde yükselir. Bu dönemde annenin glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojen etkilerinden sakınıldığı anabolik bir dönemdir (36).

Gebeliğin ikinci yarısında plasental hormonlar etkisiyle katabolik süreç baskın olmaya başlar (37). Fetüőe yeterli besin sağlayabilmek için kan glukoz düzeyleri hem açlıkta hem de toklukta yüksek tutulur. Bu durum HPL (human plasental laktojen) başta olmak üzere kortizol, prolaktin, progesteron ve östrojenin insülin karşıtı etkisiyle, diyabetojenik ortam oluşturmaları ile olur(38,39). Human plasental laktojen, gebelikteki insülin direncinden sorumlu temel hormondur ve bu etkisini, insülinin

reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca lipolizi arttırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır, yağ dokusundan enerji temin edilmiş olur. Böylece glukoz ve aminoasitler fetüsün ihtiyacı için kullanılır (40). Besinlerin anneden fetüse geçişini düzenleyen organ plasentadır. İnsülin büyük bir polipeptittir ve plasentadan geçemez; buna karşın glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri plasentadan fetüse geçer.

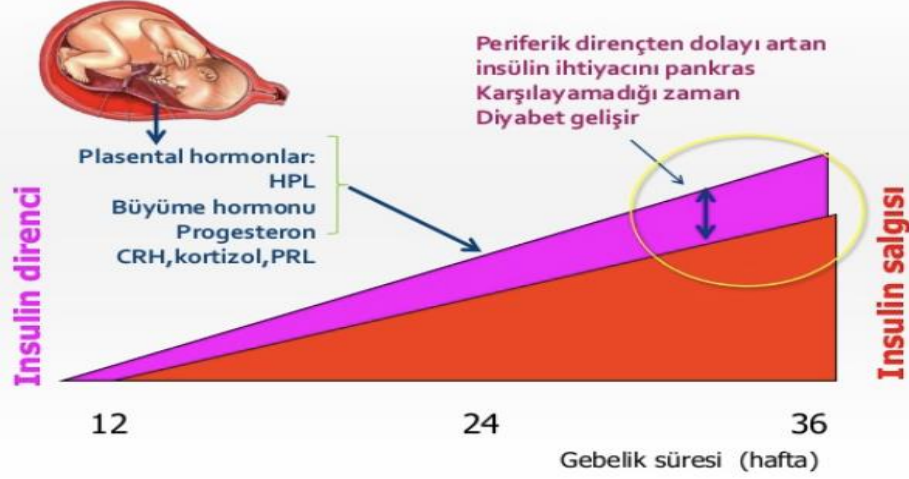
Bu aktarım annenin öğün aralarında ve gece de olmak üzere sürekli olarak devam eder. Bu nedenle bu saatlerde oluşan geçici hipoglisemi ve yemek sonrası artan insülin direnci nedeniyle geçici maternal hiperglisemi oluşmaktadır (41,42). Gebeliğin 3. trimesterinde insülin gereksinimi giderek artar. Ayrıca dokularda da giderek artan bir insülin duyarsızlığı yani insülin direnci gelişir (%44'lük bir azalma) (43,44). Böylece üçüncü trimesterde fetüs hızlı bir büyüme safhasına girer ve fetüsün artan besin ihtiyacı için maternal kan glukoz düzeyleri de yüksek tutulmuş olur. Bunun sonucunda üçüncü trimesterde annede insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gelişir. Plasenta aracılığıyla anneden fetüse glukoz geçişi nedeniyle, gebelerde hipoglisemiye yatkınlık artmıştır (45).

2.1.5 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

GDM patofizyolojisinde pankreas beta hücre defekti ve kronik insülin direncinin olduğu düşünülmektedir. İlk kez Ryan ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada kontrol grubunda yer alan sağlıklı geç dönem gebelere oranla GDM' ye sahip gebelerde %40 oranında insülin sensitivitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (46). Sınırlı beta hücre rezervi olan gestasyonel diyabetlilerde, periferik insülin direnci, diyabetik durumu oluşturur. Periferik insülin direncinin de plasental hormonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir (47).

Şekil 1: GDM’de plasental hormonlar tarafından tetiklenen insülin direnci (48)

Gestasyonel diyabette: plasental hormonlar tarafından tetiklenen insülin direnci esas mekanizmadır



2.1.6 Diyabetes Mellitus, Obezite ve İnsülin Direnci ile İnflamasyon İlişkisi

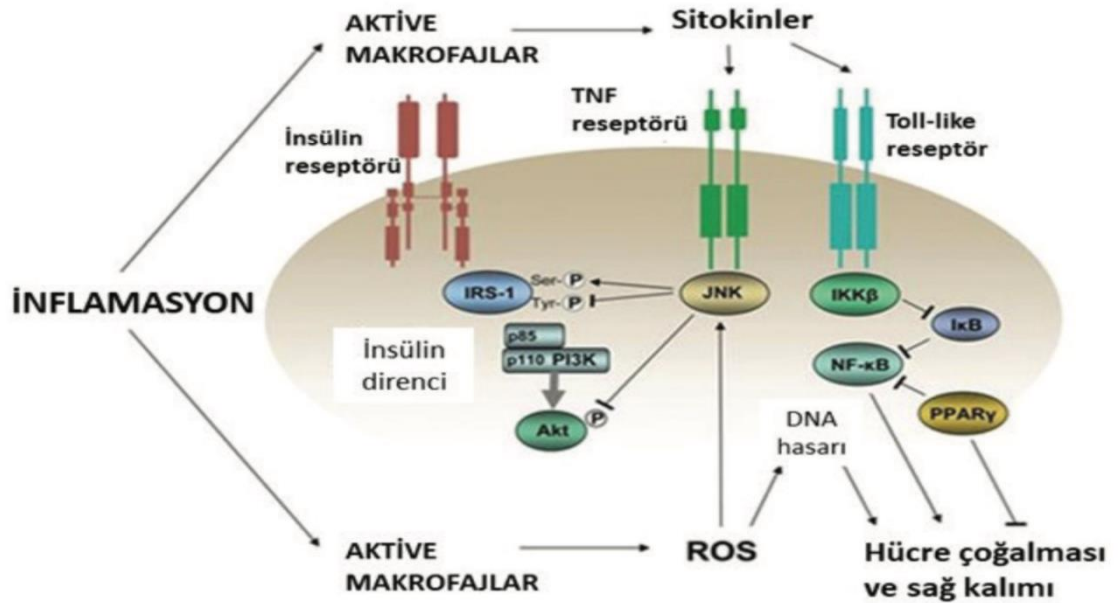
Tip 2 Diyabetes Mellitus, periferik dokularda insülin rezistansı ve pankreas beta hücre disfonksiyonu ile karakterizedir. İnsülin rezistansı durumunda pankreastan salgılanan insülin, karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde optimal reaksiyon oluşturamaz. İnsülin rezistansında, vücut hücrelerinin insüline verdiği cevabın azalması veya cevabın olmaması nedeniyle kan glukoz seviyesi yeterince düşürülemez. İnsülin rezistansını tolere edebilmek için, beta hücreleri yüksek miktarda insülin üretir (hiperinsülinemi). İlerleyen süreçte, beta hücrelerinin insülin sekresyon yeteneği azalır ve insülin yetmezliğine neden olur, glukoz intoleransı oluşur, böylece tip 2 diyabet gelişir. (49,50,51)

İnsülin rezistansının temel sebebi kusurlu insülin salgısı olmasına rağmen, son çalışmalarda inflamasyonun insülin rezistansını etkileyen önemli nedenlerden biri olduğu raporlanmıştır (52,53). İnflamasyon, kişinin kendi dokularına karşı olduğu durumlarda, yeterince kontrol edilemediğinde ya da kronik inflamasyonda diyabet, obezite ve kanserin de içinde bulunduğu bazı patolojilere sebep olabileceği savunulmaktadır (54,55). Son dönemdeki çalışmalarda inflamasyon ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiye vurgu yapılmakta olup, tip 2 diyabet, obezite ve kanser patogenezinde aktifleşmiş inflamatuvar süreçlerin önemli bir yere sahip olduğu, pro-

inflatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin hücre nekrozuna ve kronik hiperglisemiye sebep olduğu bildirilmiştir (56,57).

Normal süreçte sinyal yolağında insülin, insülin reseptörünü aktifleştirerek etki eder. İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesindedir. İnsülinin reseptörüne bağlanmasıyla reseptör otofosforile olur, sonrasında, insülin reseptör substrat (IRS)-1 proteinini tirozinler üzerinden fosforiller. Böylece aktive olan IRS-1, insülin sinyal yollarını uyarabilir ve hücresel yanıt oluşur. Kronik inflamasyonda, dokulardan yüksek miktarda TNF- α salınır ve bu da hedef dokulardaki NF- κ B ve MAPK'ı aktive eder. Bu kinazlar, IRS-1'yi serin üzerinden fosforile eder, tirozin üzerinden fosforilasyon engellenmiş olur. Serinlerden fosforillenen IRS-1 aktifleşemez ve bu sebeple sinyalizasyon baskılanmış olur. Dolayısıyla, dolaşımında yeterli insülin olmasına karşın, insülin reseptörlerinde cevapsızlık meydana geldiğinden insülin rezistansı gelişir (58).

Şekil 2: İnflamasyonda insülin rezistansı (59)



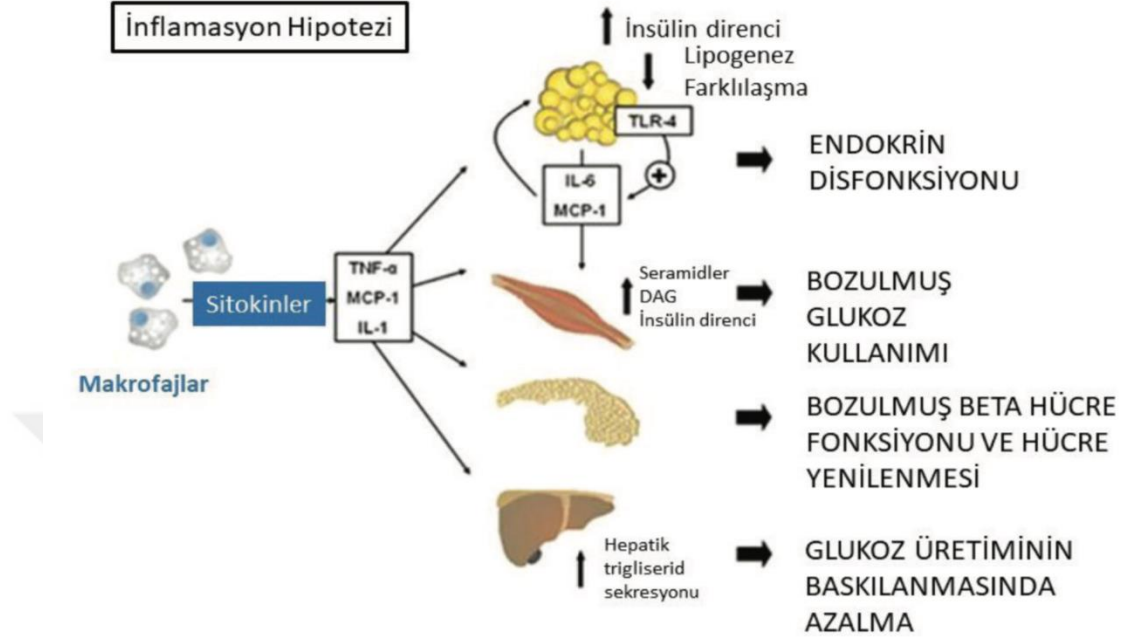
(*İmmun sisteminin aktive edilmiş hücreleri, NF- κ B aracılığıyla hücre çoğalması ve sağkalımını, JNK aracılığıyla insülin rezistansını indükleyen sitokinler ve ROS'un

salınmasını sağlar. Pozitif etkiler oklarla ve önleyici etkiler biten çizgilerle gösterilmiştir (21.)

Ayrıca insülinin, insanlarda TNF- α , IL-6, MCP-1 ve C reaktif protein (CRP) gibi önemli inflamatuvar düzenleyici seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve insülinin anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar, anti-inflamatuvar mekanizmanın, antidiyabetik süreçte rol oynayabileceğini, ayrıca Tip 2 DM'nin inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir (22,23).

Obezite, yağ dokusunun fazla olması sonucu ortaya çıkan metabolik ve sistemik bir hastalıktır (61). İnflamasyon ve insülin direnci arasındaki en önemli bağ adipoz dokudur. Bilindiği gibi adipoz doku aslında endokrin bir organdır ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımından sorumludur. Bu sitokin ve kemokinler insülin hassasiyetini ve insülin etkisini engeller. Bu nedenle obezite ve yüksek yağlı beslenme inflamasyonun tetiklenmesinde önemli rol oynar. Obezite ile meydana gelen inflamasyon, insülin duyarlılığında değişmeye neden olarak diyabet için sorumlu bir başlangıç faktörü olabilir (62). Obezitede inflamasyon öncelikle adipoz doku aracılığı ile meydana gelir. Adipoz doku tarafından fazla miktarlarda TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bunlar karaciğerde CRP üretimini uyarak kronik inflamasyonu tetikler (62,63). "İnflamasyon hipotezi", aynı zamanda obezitenin, yağ dokusunda makrofajların geçişini sağlayarak inflamatuvar moleküller ürettiği, insüline duyarlı dokular ve β hücrelerinde patolojik değişiklikler yaptığı ve bu sayede kronik inflamasyona neden olduğunu ileri sürmektedir (64). Obezite durumlarında, adipoz doku sürekli bir metabolik stres halindedir; bu durum, makrofajların birikmesine yol açan stres ve inflamasyon yanıtının aktivasyonu ile sonuçlanır.

Şekil 3: Obeziteye bağlı kronik inflamasyonun patofizyolojisi ve periferik insülin direnci (59)



(*DAG, diacilgliserol; IL-1, interlökin-1; MCP-1, monosit kemotaktik protein-1; TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa; Toll benzeri reseptör 4, TLR-4 (64).)

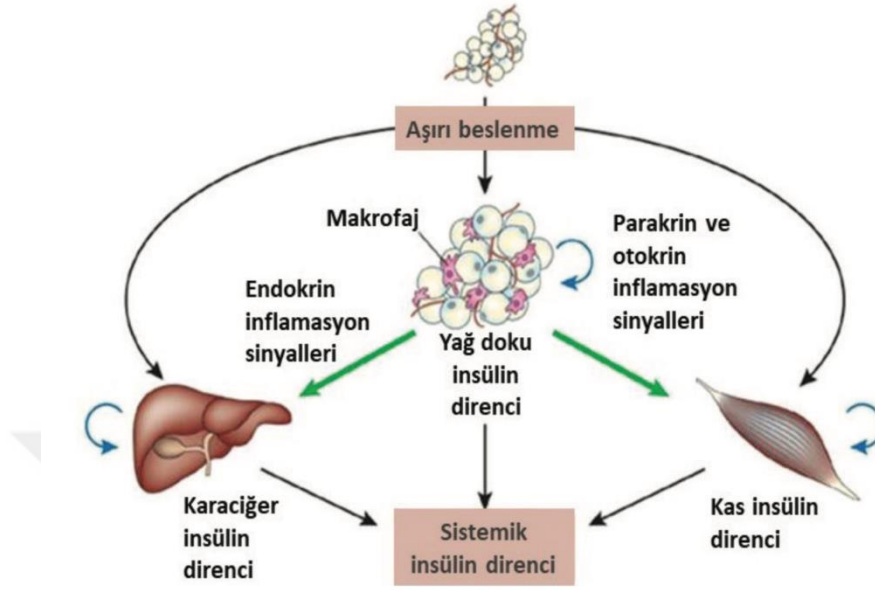
Özetle kronik inflamasyon;

-İnsülin direncinin oluşumuna neden olur.

- İnsülin direnci varlığında, β -hücrelerinin insülin sekresyon yeteneği azaldıkça insülin yetmezliği gelişir, önce glukoz toleransı bozulur daha sonra tip 2 diyabet gelişir.

- Obezitede yağ dokusundan makrofajların geçişi kolaylaşır ve inflamatuvar moleküller üretilir, bu da insüline duyarlı dokular ve β hücrelerinde patolojik değişiklikleri tetikleyerek kronik inflamasyona neden olur.

Şekil 4: Obeziteyle indüklenen inflamasyon ve streste, sistemik insülin direncinin gelişimi. (59)



Sonuç olarak, insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitenin kronik inflamasyondan ve aynı zamanda birbirlerinden direkt olarak etkilenen patolojiler olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon ile insülin direnci, T2DM ve obezite arasındaki ilişkinin vurgulandığı pek çok yayın mevcuttur. (26,59,65)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus patofizyolojisinde de pankreasın beta hücre defekti ve kronik insülin direncinin olduğu düşünülmektedir. Periferik insülin direncinin plasental hormonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir (47). Bunlar göz önüne alındığında GDM'nin temelinde de inflamatuvar bir sürecin olduğu düşünülmektedir (24, 26,66).

2.1.7 Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişmesinde Risk Faktörleri

GDM gelişiminde belirgin rol oynayan risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (67). Anne yaşı <25 yıl, normal BKİ (25kg/m²) olan, glukoz intoleransı veya daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü olmayan ve birinci dereceden akrabada diyabet öyküsü bulunmayan gebeler GDM gelişmesi açısından düşük risk grubunda yer almaktadır (68,69).

Tablo 1: Gestasyonel diyabette risk faktörleri (67)

Risk faktörü	Risk artış oranı
BMI 25-30	x2
BMI 30-40	x3.7
BMI >40	x7
GDM öyküsü	x23
Makrozomik fetüs doğum öyküsü	x3.3
>25 yaş	x1.4
>35 yaş	x2.3
Çoğul gebelik	x2.2
PCOS	x2.9
Ailede diyabet öyküsü	x3.2

Risk faktörlerinin azaltılması için kilo kaybı ve egzersiz yapılması gereklidir. Fazla kilolu kadınların gebelik öncesinde kilo vermesi GDM gelişmesi riskini azaltır. Yapılan çalışmalar gebelikleri arasında 4,5 kg kilo kaybı olan kadınların, kilo kaybı olmayanlara oranla daha az GDM ile karşılaştıklarını göstermiştir. Tempolu yürüyüş, merdiven çıkmak ve benzer fiziksel aktivitelerin GDM ortaya çıkmasını engellediği ileri sürülmüştür (70).

2.1.8 Gestasyonel Diabetes Mellitus' ta Tarama ve Tanı

Gebelik esnasında ilk defa tanı konulan GDM, aynı zamanda gebelik öncesinde tanı koyulmamış pregestasyonel diyabet ve bozulmuş glukoz intoleransını da içine almaktadır. GDM'li hastada gebeliğin 24. haftasından önce kan glukoz artışı saptanabilir. Bu durumdaki gestasyonel diyabetliler, aşikar diyabetliler ile aynı

prognoza sahiptir. Bu nedenle gebeliğin erken haftalarında tanı alan bir gestasyonel diyabetli hasta, gebelik prognozu açısından geç tanı alan hastaya göre daha kötü seyretmektedir (71).

ACOG, gebeliğin 24-28.haftaları arasında tüm gebelerde iki aşamalı taramayı önermektedir. Tip 2 diyabet için risk grubundaki GDM öyküsü olan, bilinen bozulmuş glukoz toleransı ve obezite tanısı alan gebelerde ise diyabet taramasının ilk trimesterde yapılmasını önermektedir. Erken gebelik haftalarında GDM tanısı almayanlarda, testin tekrar 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanması istenmektedir (72).

İki aşamalı yaklaşımda ilk aşamada 24-28. gebelik haftalarında 50 g şeker yükleme testi olan glukoz challenge test (GCT) yapılmaktadır. Bu tarama testi, günün herhangi bir saatinde, yemek yeme saatinden bağımsız olarak uygulanabilir. 50 g glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz kan alınır, 1.saatte ölçülen kan şekeri sınır değerinin altındaysa test negatif olarak kabul edilmektedir. 50 g GCT için sınır değer 140 mg/dl olmakla birlikte 130 mg/dl ya da 135 mg/dl kabul edenler de mevcuttur. ADA ve ACOG tarafından eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önerilmektedir. Eğer kan şekeri düzeyi sınır değerinin üzerindeyse gestasyonel diyabet tanısını teyit etmek için ikinci aşama tanı testi olan 100 g şeker yükleme testi olan OGTT geçilmelidir. Kanada Diyabet Birliği ise 50 g GCT'yi (140 mg/dl eşik değer) ilk aşama, 75 g OGTT'yi ise ikinci basamak olarak yapılmasını önermektedir (71, 73).

Bir aşamalı yaklaşım ise sadece 75 g glukoz yüklemesi sonrasındaki iki saatlik OGTT'yi içermektedir. Bu yaklaşım Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Diyabet Birliği (ADA) tarafından da önerilmektedir (74).

2000-2006 yılları arasında çok merkezli şekilde yapılan HAPO (Hyperglycaemia and Pregnancy outcome) çalışmasında, değişik derecede maternal plazma glukoz seviyelerinin kötü gebelik sonuçları ile ilgisini araştırmayı amaçlamıştır. Bu amaçla 24-32. gebelik haftaları arasındaki yaklaşık 25505 gebe 75 gr OGTT ile değerlendirilmiştir. Bu haftalardaki hiperglisemi ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (75,76). Maternal glukoz düzeyi arttıkça, doğum ağırlığı artışı, umbilikal kord C peptid düzeyi, primer sezaryen ve neonatal hipoglisemi ile beraber preeklampsi, erken doğum, omuz distosisi, doğum travması, yeni doğan yoğun

bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi sıklığı ile de ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın yetersiz olduğu kısım ise kötü gebelik sonuçlarını arttırmayan eşik glukoz değerini söyleyememiş olmasıdır (75,77). HAPO çalışmasının verileri ışığında, IADPSG gebelikte diyabet taramasının erken dönemde yapılması gerektiğini, bu taramada GDM saptanmayan gebelerin 24-28. haftalarda tekrar taranması gerektiğini bildirmiştir (78).

Tablo 2: 75 gr OGTT için kabul edilen güncel değerler (IADPSG) (78)

Ölçüm zamanı	75 gr OGTT
Açlık	92 mg/dl
TKŞ 1.saat	180 mg/dl
TKŞ 2.saat	153 mg/dl

Tablo 3: 100 gr OGTT tanı için kabul edilen güncel değerler (IADPSG) (78,79)

Zaman	100 gr OGTT
Açlık	95 mg/dl
TKŞ 1.saat	180 mg/dl
TKŞ 2.saat	155 mg/dl
TKŞ 3.saat	140 mg/dl

2.1.9 Gestasyonel Diabetes Mellitus' un Komplikasyonları

GDM, anne ve bebekte önemli sağlık problemlerine yol açmaktadır. Gestasyonel diyabette tarama ve tanı testlerinin amacı, erken tanı koyarak kan şekerlerindeki artışlar ile anne ve bebekte oluşabilecek komplikasyonların önüne geçebilmektir (80). GDM' de perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz seviyesidir (81). Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok

mortalite ve morbidite oranları azalır. HAPO çalışması verilerine göre gestasyonel diyabette gelişen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen plazma glukoz düzeyleri ve HbA1c değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (82,83).

2.1.9.1 Fetal komplikasyonlar

Gestasyonel diyabetik gebeliklerde, yüksek doğum kilosu, doğum travmaları, yenidoğanda hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiyalen membran hastalığı gibi fetüsü etkileyen komplikasyonlar ortaya çıkabilir (84,85).

Makrozomi GDM ile ilişkili görülen en sık komplikasyondur. Doğum kilosu > 4 kg olan veya doğum zamanına göre doğum ağırlığı 90 persantilden fazla olanlar makrozomik olarak kabul edilir. Makrozominin GDM' deki sıklığı %18-29' dur. Maternal hiperglisemi durumunda, fazla miktarda glukoz fetüse geçer ve fetüste insülin sekresyonunu uyarır. Maternal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemi, fetüste anabolizan etki oluşturur ve fetüsta normalden fazla büyümeye sebep olur. Makrozomi doğumda asfiksi, omuz takılması, klavikula kırığı ve Erb paralizisi gibi pekçok komplikasyona zemin hazırlar. Makrozomik doğanlar, ileri dönemlerde diyabet ve metabolik sendrom için risk altındadırlar (86,87).

Fetal hiperinsülinemiye sekonder gelişen neonatal hipoglisemi postpartum dönemdeki bir diğer komplikasyondur. Diyabetik annelerin bebeklerinin %24' ünde yenidoğan döneminde kan glukoz seviyelerinin 30 mg/dl'nin altına indiği gösterilmiştir (88). Bu nedenle, yenidoğan hipoglisemisini önlemek için postpartum dönemde ilk yarım saat içinde, erken emzirme önerilmektedir (84,85).

Maternal glukoz düzeyi GDM' de fetal komplikasyonların belirleyicisidir. Sınırlı beta hücreleri rezervi olan GDM' li kadınlarda, periferik insülin direnci diyabetik duruma ve açlık ketoasidozuna sebep olur. Keton cisimleri plasentadan geçer ve fetüse ulaşır (89). GDM, eritrositlerin oksijen salınımını ve plasental kan dolaşımını olumsuz etkiler. Ketoasidozda bu durum daha ön plandadır. Ayrıca ketoasidozda oluşan hipovolemi ve hipotansiyon plasenta villusları arasındaki dolaşımı bozarak fetusta hipoksemiye neden olur. Gebeliğin özellikle son 4-8 haftasında intrauterin ölüm riskini artırır.

Devamlı maternal hiperglisemi, fetus pankreasını stimüle ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur, hiperinsülinizm fetusta organik ve fonksiyonel

bozukluklara neden olabilmektedir, bunlardan biri de akciğerlerde hyalin membran hastalığıdır (90). Fetal dönemdeki hiperinsülinemi kardiyak hipertrofiye yol açarak dolaşım bozukluğuna, akciğer gelişiminin gecikmesine ve solunum güçlüğüne respiratuvar distres sendromuna (RDS) neden olur. Uzun dönemde GDM' li gebelerin bebeklerinde, erken yaşta kardiyovasküler hastalık riski de artmaktadır (91,92).

Pregestasyonel diyabetik gebelerde, fetüste konjenital anomali riski mevcuttur. Erken gebelik döneminde HbA1c %10 ve üzerinde ise %23'lere varan fetal malformasyon riski gösterilmiştir. GDM, organogenez tamamlandıktan sonra ortaya çıkan bir patoloji olduğundan GDM'li annenin fetusunda ise konjenital anomali görülmesi beklenen bir durum değildir. Gebenin GDM tanısı aldığı dönemde fetus gelişimini tamamlamıştır. Ancak yine de literatürde konjenital malformasyonlu fetüse sahip GDM hastaları olduğunu bildiren bazı seriler mevcuttur. Bu araştırmalarda gebelik öncesinde var olan, ve gebelik sırasında saptanan tip 2 diyabetlilerin varlığı söz konusu olabilir. Pregestasyone DM'ye sahip gebelerde ise maternal hiperglisemi organogenesis evresinde de etkili olduğundan abortus ve konjenital anomali riski artmaktadır (93).

2.1.9.2. Maternal komplikasyonlar

GDM' li annelerde hipertansiyon, preeklampsi, polihidramnios, sezaryenle doğum gibi komplikasyonlar artmıştır. Preeklampsi, gebe kadında morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. GDM'li gebeler görme bulanıklığı, görmede azalma, baş ve epigastrik ağrı gibi preeklampsi düşündürülen semptomlar yönünden uyarılmalı, her muayenede tansiyon ölçümleri yapılmalı ve yakın takip edilmelidir (94).

Diyabetik gebelerde obezite sık görülmekle birlikte nondiyabetik popülasyonda da obezite sıklığı giderek artmaktadır. Maternal obezitenin; GDM, preeklampsi, ölü doğum ve konjenital anomaliler için risk oluşturduğu bilinmektedir (95). Bu sebeple gebelikte ideal vücut ağırlıkları belirlenmeli ve gebelik öncesinde BMI >27kg/m² olanlarda ikinci trimesterde kalori alımı en çok 25 kkal/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır (96).

Diyabetik gebelerde makrozomik fetus ve buna bağlı omuz distozisi riski artmıştır. Bu nedenle tahmini fetal ağırlık 4000 gr ve üstü ölçülürse sezaryen doğum önerilmektedir.

Başarısız indüksiyon, ilerlemeyen travay, fetal distres ve makrozomi bu gebelerdeki en sık sezaryen endikasyonlarıdır. (97)

GDM' in, uzun dönem sonuçları da önemlidir. Çoğunluğunda glukoz toleransı normale dönmekle birlikte GDM hikayesi olanlarda doğumdan sonraki ilk 12 yıl içinde glukoz intoleransı olasılığı %70 düzeylerine ulaşmaktadır. Özgeçmişinde GDM olan kadınlar, tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonda yer alırlar. Tip 2 diabetes mellitus gelişim riski genel popülasyona göre her yıl %3 oranında artar (91,98). Gebelik öncesinde BKİ yüksek (>27 kg/m²) olan, gebelik süresince aşırı kilo alan, diyabet tanısını erken gebelik haftasında alan, tedavide insülin ihtiyacı gelişen ve hiperglisemisi doğumdan sonra da devam eden kadınlarda doğumdan sonra diyabetin kalıcı olma ihtimali yaklaşık %5' tir (99,100).

Bu nedenle GDM' li hastalar prediyabetik olarak görülmeli ve doğum sonrası 6. haftada 75 gr OGTT testi ile takip edilmelidir. Postpartum 6. haftada yapılan 75 gr OGTT sonucu normal olsa bile yaşamın ileri dönemlerinde azalan beta hücre rezervi ve artan insülin direnci ile birlikte glukoz intoleransı meydana gelebilmektedir (89, 101). Postpartum gelişen maternal sorunlardan biri de metabolik sendromdur. Metabolik sendromun temelinde ise insülin direnci yatmaktadır.

Gestasyonel diyabet riski olan gebelere, tarama testleri gebeliğin erken döneminde yapılmalı, gebelik süresince yakın izlenmelidir. Tüm gebelere üçüncü trimester başında şeker yükleme testi yapılmalıdır. Diyabetik olduğu tespit edilenlere, gebelik süresince kan şekeri kontrolünün çok önemli olduğu, kan şekerinin regüle olmaması neticesinde, kötü sonuçlarla karşılaşılabilenliği anlatılmalıdır (102).

2.1.10 Gestasyonel Diabetes Mellitus' ta Tedavi

Maternal ve neonatal morbiditeyi azaltmak için GDM'li gebelerin tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Literatürde bir metaanalizin sonucunda diyet tedavisi ile kan glukozunun izlenmesi, hedef kan glukoz konsantrasyonlarının tek başına diyetle karşılanmaması halinde insülin uygulanması ile GDM' nin uygun yönetiminin, makrozomik doğum, omuz distosisi ve preeklampsinin insidansını azaltmada anlamlı olduğu ancak neonatal hipoglisemi ve ilerideki olumsuz metabolik sonuçlar üzerine etki göstermediği bildirilmiştir (103). Tokluk kan şekerinin, açlık kan şekerine göre

makrozomiyle daha çok ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalarda, postprandiyal birinci saat glukoz seviyeleri 120-140 mg/dl aralığında olması önerilmiş, bu seviyede makrozomi riskinin minimuma indiği belirtilmiştir (104,105). GDM ile ilişkili komplikasyonların tokluk kan şekeri regüle edildiğinde azaldığı saptanmıştır (106).

GDM' nin tedavisi diyet, egzersiz ve lüzum halinde insülin tedavisidir. Uygun diyet ve egzersizi içeren yaşam tarzı ile 1-2 hafta içinde glisemik hedefler yakalanamazsa, medikal tedavi başlanır. GDM' lilerin yaklaşık %15' inde, diyet tedavisi ile hedef serum glukoz değerlerine ulaşılammakta ve insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. (107,108).

Tedavinin amacı, maternal kan şekeri seviyesinin gebelik için normal sınırlarda tutulabilmesidir. Gestasyonel diyabetli kadınlarda kan şekeri takibinin hangi sıklıkta yapılacağına dair kesin kanıtlar yetersizdir. Açlık ve postprandiyal birinci ve ikinci saat olmak üzere günde dört defa kan şekeri takibinin yapılması önerilmektedir. Eğer hastanın diyetle kan şekeri ölçümleri normal sınırlarda gidiyorsa sıklık azaltılabilmektedir (109). Gebelikte hedeflenen glisemik değerler; açlık kan şekeri konsantrasyonu < 95 mg/dL, bir saatlik postprandiyal kan glukoz konsantrasyonu < 140 mg/dL, iki saatlik postprandiyal glukoz konsantrasyonu <120 mg/dL olmalıdır (110).

2.1.10.1 Diyet

Gestasyonel diyabette öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisi başlanmalı ve kan şekeri takipleri düzenli olarak yapılmalıdır.

Tedavinin ilk basamağı olan diyet tedavisinin amacı maternal kan glikozunu optimal seviyelerde tutup, açlık ketozu oluşturmada, anne ve fetüse yeterli besini sağlayabilmektir. GDM' li gebelerin % 75'i tek başına diyet tedavisi ile normoglisemi sağlayabilmektedir (100). Doğru uygulanmış diyet ile maternal kan glukoz seviyesinde 15-20 mg/dL'lik bir azalma beklenir. Diyet tedavisinde amaç perifer dokuların insüline uygun cevap vermesi sağlamak ve insülin direncini kırmaktır (111).

GDM'li gebelerin bir diyetisyen tarafından diyetinin düzenlenmesi gerekmektedir. Diyette yaklaşık %50 kompleks karbonhidrat, %25 yağ (özellikle doymamış poliansatüre yağ), %25 protein ve yüksek oranda lifli besinler olmalıdır. Basit

karbonhidratlardan, satüre (doymuş) yağlardan, işlenmiş gıdalardan kaçınılmalıdır. Gün içinde alınan toplam kaloringin yaklaşık %24' ü kahvaltıda, %30' u öğle yemeğinde, %33' ü akşam yemeğinde alınmalıdır; kalan %13' lük kalori ise ara öğünlerde alınmalıdır (112).

ACOG ve ADA'nın önerdiği günlük kalori değerleri, gebelik başlangıcında normal vücut ağırlığında olanlar için 30 kkal/kg/gün, fazla kilolularda 25 kkal/kg ve obezlerde 12 kkal/kg şeklindedir (113). Ancak obez gebeler ketozisi önlemek için günde en az 1800 kalori tüketmelidir . Kilolu olan gebeler için kilo önerileri, kan şekeri hedefleri ve besin alımını sağlamak için kalori miktarı 40 kkal/kg/gün'e kadar çıkabilir. GDM' li kadınların, gebelikleri süresince toplam kilo alımı 7,5 ila 10 kilogram ile sınırlı olduğu takdirde perinatal mortalitenin düşük olduğu bildirilmiştir (114).

Obezite, vücuttaki fazla yağ doku sebebi ile insülin direncine sebep olmaktadır. GDM olgularının %60-80'inin obez olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda az miktarda kilo kaybının bile olumlu etkisi olduğu izlenmiştir. Ortalama 2 haftalık uygun bir diyet neticesinde, insülin duyarlılığında artış görülmektedir. GDM' li gebeliklerde ketonların plasentadan fetüse geçip, fetüsta nörolojik anomaliler oluşturabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. %10-20 gebede gece açlığı ile ketonüri görülmekte, ketonların kandan uzaklaştırılması ile fetüs korunmaktadır. Ayrıca açlıktaki ketonemi ile kontrolsüz kan şekeri olan diyabette oluşan ketonemi arasında fark vardır. Yapılan çalışmalarda hiperglisemiye bağlı gelişen ketoneminin neonatal komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (115,116).

2.1.10.2 Egzersiz

Egzersiz, kas kitlesini artırarak insüline karşı olan doku direncini azaltır. Ayrıca glisemik kontrole de destek olduğundan gebelere egzersiz önerilmektedir.

Egzersiz ile hepatik glukoz metabolizması ve klirensi düzenlenir, maternal glukoz seviyesi düşer (117). Böylece hem açlık hem de tokluk kan şekeri düzeyleri egzersizle azaltılabilmektedir (118,119). Egzersizin kan şekeri regülasyonuna olumlu etkisi ortalama 1 ayda ortaya çıkar.

Yapılan bir çalışmada, diyetle birlikte egzersiz yapanlarda, sadece diyet tedavisi uygulayanlara oranla daha iyi bir glisemik tablo olduğu bildirilmiştir. Ayrıca fazla

kilosu olan gestasyonel diyabetli kadınlarda güç egzersizleriyle, insülin tedavisi gereksinimi azaldığı bildirilmiştir (120). Haftanın 5-7 günü en az 30 dakika süren aerobik egzersizler gebelere önerilmektedir (121).

2.1.10.3. İlaç tedavisi

2.1.10.3.1 İnsülin

Diyet ve egzersiz ile hedef glisemik indekslere ulaşamayan gestasyonel diyabetli gebelerde insülin tedavisi başlanmaktadır. Gebenin açlık kan glukozu ≥ 95 mg/dL ve/veya 1.saat tokluk kan şekeri ≥ 140 mg/dL ve/veya 2.saat tokluk kan şekeri ≥ 120 mg/dL ise insüline başlanması önerilmektedir (122).

İnsülin tedavisinde amaç, hedef maternal kan şekeri seviyelerine ulaşılması, maternal ve fetal komplikasyonların engellenmesidir. İnsülin plasentayı geçmediğinden fetüsü etkilemez. İnsülin ayrıca, makrozomi ile ilişkili olduğu bildirilen bazı aminoasitlerin (lösin, serin, alanin gibi) maternal kanda yükselişini de önler.

İnsülinin kısa etkili (regüler), orta etkili (NPH) ve uzun etkili olarak üç türü bulunur. Hızlı etkililer, yemekten yarım saat önce uygulanır ve yemek sonrası kan glukoz artışını sınırlarlar. Orta etkililer kan şekerini daha uzun bir süre kontrol altında tutarlar. Uzun etkili insülinler ise karaciğerde glukoz yapımını baskılayarak kan glukoz seviyesini düşürürler. İnsülin lispro, yeni bir insülin formudur ve yemekten hemen önce yapılır. İnsülin lispronun GDM' de kullanımıyla daha az hipoglisemik dönem izlenmiş ve diğer insülin formları kadar iyi bir glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir. GDM'li kadınlarda, insülin tedavi dozları açlık kan glukoz seviyesinden çok postprandiyal kan glukoz seviyelerine göre ayarlanmalıdır. Böylece glisemik kontrol sağlanmış olur ve neonatal hipoglisemi, fetal makrozomi ve sezeryan ile doğum gibi risklerde azalma görülür (123).

İnsülin tedavisiyle hedeflenen maternal kan glukoz düzeyleri; açlık 60-90 mg/dL ve tokluk 2.saat kan şekeri <120 mg/dL olarak belirtilmiştir (124).

2.1.10.3.2 Oral antidiyabetikler

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetiklerin kullanımı sınırlıdır. Olası teratojenik etkilerinden dolayı kullanılması önerilmemiştir. Bu grup ilaçlar,

gebelikte ve yeni doğanda uzun süren hipoglisemiye neden olduklarından kullanılmamaları önerilmiştir. Oral antidiyabetik ajanlar, ABD ve Avrupa' da gebelikte kullanılmamaktadır ancak, tip 2 diyabet insidansının daha fazla olduğu Hindistan, Meksika, Güney Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral antidiyabetiklerden gliburidinin plasenta geçişinin olmadığı ve fetüs için sağlıklı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (110, 125). 1999'daki bir çalışmada bildirildiği üzere; gliburid kullananlarda, insülin kullananlar ile yakın seviyelerde normoglisemi elde edilmiştir ve oral antidiyabetik ajanlara bağlanabilecek neonatal komplikasyona rastlanmamıştır (125).

Oral antidiyabetik ajanlar, beslenme tedavisi başarısız olan, insülin tedavisini kabul etmeyen veya bunlara uymayan kadınlar için makul bir alternatif olmaktadır. ACOG (72) ve ADA (126), hamilelik sırasında diyabet tedavisi için insülin kullanmayı tercih etmekteyken, belirli durumlarda oral antidiyabetik ajanların (metformin veya gliburid) kullanımını onaylamışlardır. Amerika Birleşik Devletleri' nde, böyle bir tedavi FDA tarafından gestasyonel diabetes mellitus tedavisi için özel olarak onaylanmamıştır. ACOG, insülin tedavisini reddeden kadınlar için ya da sağlık hizmeti sağlayıcısının hastanın insülinini karşılayamayacağına ya da güvenli bir şekilde uygulayamayacağına inandığında bir oral antidiyabetik ajan önermektedir. Oral antidiyabetik ajan olarak metformin, gliburide tercih edilmektedir (127).

Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen gestasyonel diabetes mellituslu gebelerde, gebelik sonucu çalışmalarının sistematik olarak gözden geçirilmesiyle, genellikle her iki yaklaşımın da etkili olabileceği gösterilmiştir (122, 128, 129).

2.1.11 İntrapartum Maternal Kan Şekeri Kontrolü

Gebelik süresince ve doğumdaki optimal kan şekeri düzeyleri erken fetal komplikasyonların açısından önemlidir. Doğumun erken evrelerinde her 3-4 saatte bir, eyleme yakın dönemlerde saat başı kan şekeri takibi yapılmalıdır. Kan şekeri 70-120 mg/dl arasında tutulması hedeflenir (130). Diyabetik gebelerde travay ve doğumun yönetimi sırasında amaç maternal glisemik kontrolü sağlamaktır. Perinatal asfiksi ve neonatal hipoglisemi maternal hiperglisemi ile koreledir (131, 132).

Doğumda enerji ihtiyacını karşılamak için $K\dot{S} < 140$ ise intravenöz %5 dextroz; $K\dot{S} \geq 140$ ise salin infüzyonu 100-125 cc/sa hızıyla başlanmalıdır. Maternal glukoz konsantrasyonu 120 mg/dl'yi aşarsa intravenöz 1ü/sa'ten insülin infüzyonuna başlanabilir. Bu uygulama tip 1 diyabeti olan hastalara her zaman, tip 2 diyabeti olan hastalara bazen, gestasyonel diyabeti olanlar için ise nadiren gerekli bir uygulamadır (133). Medikal tedavi alan diyabetik gebelerde, 1-2 ünite/saat iv regüler insülin infüzyon ile birlikte 100-150 ml/saat hızında iv %5 dekstrozu ringer laktat veya izotonik infüzyonu tavsiye edilmektedir (130).

GDM'li kadınlarda, doğum sonrasında kan glukoz düzeyleri takibine bir süre daha devam edilmelidir. Genellikle doğumdan sonra insülin direnci kaybolur ve glukoz metabolizması normale döner. Ancak gebelik öncesi tanı almamış aşikar diyabeti olanlarda, doğum ertesinde kan glukoz ölçümlerine devam edilmelidir (134).

2.1.12 Gestasyonel Diyabetes Mellitus' ta Takip ve Doğum Zamanlaması

2.1.12.1.Takip

Diyabetik hastalar gebe kalmadan önce mutlaka değerlendirilmelidirler. Prekonsepsiyonel değerlendirme mümkün olmadıysa ve hasta ilk defa gebeyken başvurdu ise, genel değerlendirme ve sistemik muayene yapılmalıdır. Hastalar, diyabete sekonder gelişebilecek olan komplikasyonlar ve end-organ hasarı varlığı açısından değerlendirilmelidir. Retinopati, nefropati, oftalmolojik muayene ve idrarda protein varlığı araştırılmalıdır.

GDM tanılı hastada, günde en az dört defa, açlık ve 1. veya 2. saat tokluk kan şekeri ölçülmelidir. İnsülin tedavisi gerektiren gebelerde ise günlük 3 kez açlık ve 3 kez postprandiyal glukoz düzeyi takibi önerilmektedir (135).

Hasta 30 yaşından büyükse veya DM tanısı en az beş yıl önce konmuşsa mutlaka kardiyolojik değerlendirme de yapılmalıdır (136, 137). HbA1c kronik glisemik kontrolün en iyi göstergesidir. Önceki 12 haftanın ortalama kan glukoz düzeyini yansıtan bir belirteçtir. İlk vizitte mutlaka HbA1c düzeyi bakılmalıdır. Erken gebelik döneminde HbA1c %10 ve üzerinde ise %23'lere varan fetal malformasyon riskinden bahsedilebilir. Sadece ilk vizitte değil, HbA1c düzeyleri gebelik takipleri boyunca 4–

6 haftada bir tekrar edilmelidir. Bu değerler de gözönünde bulundurularak hastada sıkı glisemik kontrolün sağlanması önemlidir.(138, 139)

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetusun gelişiminin doğru değerlendirilmesi, makrozomi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) tanılarında kafa karışıklığı yaşanmaması için tüm gebelerin ilk trimesterde ultrasonografi (USG) ile baş-popo mesafesi (CRL) ölçülerek gebelik haftası hesaplanmalıdır. İkinci trimester değerlendirmesinde, gebede 16-18. haftalarda alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi değerlendirilmelidir. Diyabetik gebelerde AFP düzeyleri düşük olabileceğinden değerlendirme buna göre yapılmalıdır. 18-22. haftalara gelindiğinde ise fetal anomali araştırması önem kazanmaktadır. Bu amaçla ikinci düzey USG ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Diyabetik gebelik, tek başına kromozomal anomali riskini arttırmaz, bu nedenle amniyosentez endikasyonu genel popülasyondan farklı değildir (140).

GDM ile komplike gebelerde fetal ölüm riski arttığından 26.haftadan itibaren fetal durum haftalık kontrollerle değerlendirilmelidir. Bu takipler esnasında glukoz değerleri kontrol edilir. Preeklampsi açısından hasta değerlendirilir. Aynı zamanda amniyotik sıvı hacmi (AFİ) ile birlikte, fetal gelişimin takibi için 3-4 hafta aralıklarla ultrasonografi yapılır. Glisemik kontrolü kötü, end-organ hasarı gibi komplikasyonları olan gebelerde haftada iki kez non-stres test (NST), haftalık kontraksiyon stres test (CST) ve haftalık biyofizik profil değerlendirmesi yapılmalıdır (141,142,143). İnsülin veya oral antidiyabetikler ile glisemik kontrolü sağlanan veya glisemik kontrol sağlanamayan tüm kadınlarda 32 haftalık gebeliğin başlangıcında haftada iki kez NST ve AFİ değerlendirilir. Diyet ile öglisemik olan gebelerde fetal değerlendirmede spesifik önerilerde bulunulmamıştır (144). Vajinal doğum sırasında travma, omuz distosi ve sezeryan doğum ihtimali hakkında fikir sahibi olabilmek amacıyla, diyet veya medikal tedavi ile glisemik kontrol sağlansın veya sağlanmasın, GDM'li tüm kadınlarda 36-39.haftalar arasında fetal ağırlığı tahmin etmek amacıyla üçüncü trimester USG yapılmalıdır (145). Kontrolsüz diyabeti veya diyabete sekonder hipertansiyon gibi komplikasyonları olan gebelere hospitalizasyon önerilir. Rutin antepartum hospitalizasyon, artan hastane masraflarından dolayı, genellikle uygulanmamaktadır. GDM'de mortalite en sık 36.haftada açıklanamayan fetal ölümler

şeklindedir, bu nedenle hospitalize edilmeyen hastalarda fetal mortalite oranlarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. (141, 142)

2.1.12.2 Doğum zamanlaması

GDM'li gebelerde doğum zamanı için farklı fikirler öne sürülmüştür. ADA, doğumun 38. gestasyonel haftadan sonra kalması halinde fetal makrozominin ve sezaryenle doğum oranlarının artacağını bildirmiştir ve 38. haftada doğumun gerçekleştirilmesini önermiştir (146). ACOG ise diyabetik gebelerde terme yakın dönemde (38. haftanın bitiminden sonra) doğum zamanlanmasını önermiştir (147). Yapılan iki benzer çalışmada, insülin kullanan gestasyonel diyabetli gebelerde 38-39. haftalarda doğum induksiyonu ile sezaryen oranlarında artış olmadan omuz distozisi oranlarının azaltılabileceği bildirilmiştir (148, 149). Glisemik kontrolü yetersiz olan hastalarda ise 37+0 gebelik haftasından itibaren induksiyon önerilir, 39+0 gebelik haftasının geçilmemesi önerilir. 37+0 gebelik haftası öncesi doğum ise ancak hospitalizasyon ve agresif tedavi ile glisemik kontrol sağlanamadığında düşünülmelidir. (150)

GDM'li gebelerde makrozomik fetus ve buna bağlı omuz takılması riski artmıştır. ACOG'un önerisi diyabetik gebelerde fetal tahmini ağırlık (EFW) 4500 gr'dan fazla ise, primer doğum şeklinin sezaryen şeklinde olması yönündedir (151). Başarısız induksiyon, ilerlemeyen travay, fetal distres ve makrozomi bu gebelerdeki en sık sezaryen endikasyonlarıdır (97). Gonen ve arkadaşları (152) yaptıkları retrospektif bir çalışmada EFW'si 4500 gr'dan büyük olan hastalarda elektif sezaryen uygulamasının etkisini değerlendirmiştir; bu çalışmada 16.000'den fazla doğum incelenmiş ve bunların %18'i gerçek makrozomi olarak değerlendirilmiştir. Makrozomi tanısı konulmamış 115 vakadan %13' ü acil sezaryen ile %86'sı ise vajinal yolla doğurtulmuştur, makrozomik olanların %3' ünde ve makrozomik olmayan % 0.1' inde brakial pleksus zedelenmesi izlenmiştir (152).

Doğum şeklinin vajinal ya da sezaryen olmasına karar vermede, obstetrik hikaye ve en iyi EFW ölçümü gestasyonel haftadan daha kıymetlidir. EFW ölçümü 4500 gr'dan büyük olanlarda, doğumun ikinci evresinin uzaması ya da durması sezaryene işaretlerdir.

GDM'li gebelerde doğumu başlatma kararı için bazı endikasyonlar vardır. Bunlar arasında, non-reaktif NST, pozitif CST, IUGR ile birlikte amniyon mayi miktarında

azalma, miad aşımı (40-41 hafta gebelik), makrozomi gibi fetal sebepler; şiddetli preeklampsi, şiddetli semptom göstermeyen preeklampsi ile birlikte matür fetus, renal fonksiyonlarda bozulma, glisemik kontrolün sağlanamaması gibi maternal sebepler sayılabilir. Bunlar dışında tokolizin başarısız olduğu preterm eylem ve matür fetus diğer endikasyonlardır. (113,143). Normal gebeliklere göre 4 kat yüksek perinatal mortaliteye sahip olmalarına rağmen, yapılan çalışmalar GDM'li gebelerin miada kadar takip edilebileceğini göstermiştir. Fakat obstetrisyenlerin çoğu diyabetik gebelikleri elektif olarak sonlandırmayı tercih etmektedir. Gebeliğin 38. haftasında akciğer maturasyonunun tamamlandığı kabul edilmektedir. Gebelik yaşının doğruluğundan emin olunduğu takdirde bu haftadan itibaren doğum başlatılabilir. (113,143,153)

2.1.13 Gestasyonel Diyabetes Mellitus' ta Uzun Dönem Prognoz ve Postpartum Takip

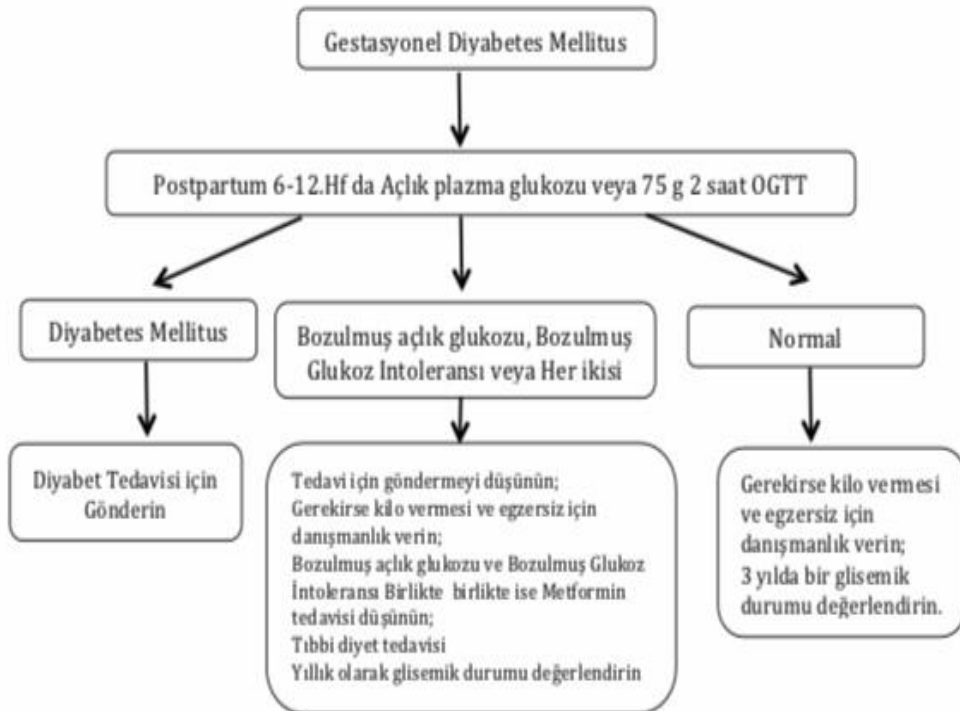
ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı, GDM öyküsü olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (154,155,156). GDM hastaları için doğum sonrası takip, postpartum diyabet geliştirenleri belirlemek ve tedavi etmek için gereklidir. Erken tanı ve tedavi ile diyabetin uzun dönem komplikasyonları önlenir. Takip, aynı zamanda tip 2 diyabet riskini azaltan yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmak veya sürdürmek için de çok önemlidir (157). Gebeliğinde GDM tanısı almış kadınlarda postpartum erken dönemde görülmesi bile hayatının herhangi bir döneminde diyabet gelişme ihtimali yüksektir. Gebelikte glisemik regülasyon için insüline kullanılmışsa 5 sene içinde DM gelişme oranı % 30 iken, diyet yeterli olduysa 10-15 yıl içinde DM gelişme oranı % 60 civarındadır. Fakat yaşam tarzı değişiklikleri ile DM geciktirilebilmektedir.

GDM tanılı kadınlar için doğumdan sonra ACOG ve ADA'nın önerisi, postpartum 6 ila 12. haftalar arasında tekrar 75 gr OGTT ile değerlendirilmeleridir. Eğer bu değerlendirmede kan şekeri değerleri normal saptanırsa, 3 sene sonra test yenilenmelidir. Hastalara hiperglisemi semptomları anlatılmalı, bu tarz semptomlar yaşaması durumunda sağlık kuruluşlarına başvurması öğütlenmelidir. (158,159)

GDM'li gebelerde postpartum dönemde insüline olan gereksinim azalacaktır. Postpartum dönemdeki tedavi gebelik sürecindeki dozlar dikkate alınarak hastanın kan

şekeri takiplerine göre yeniden belirlenir. Doğum sonrası laktasyon en kısa sürede başlanmalıdır. Günlük enerji ihtiyacı artışından dolayı günde alınacak kalori miktarı yeniden hesaplanmalıdır. Kan şekeri regülasyonu sağlanamayan GDM'li kadınlarda, diyet ve egzersiz gibi düzenlemelerin yetersiz kalması halinde, emzirmeye devam ettiği müddetçe insülin kullanımına devam edilmelidir. GDM' li gebelerde glukoz tolerans bozukluğu postpartum dönemde genellikle düzelmesine rağmen etkilenen gebelerin yarısına yakınında doğum sonrası 20 yıl içerisinde tip 2 diyabet gibi karbonhidrat metabolizma bozukluğunun görülmesi beklenmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerde tanı almayanlara göre tip 2 diyabet riski yaklaşık 7 kat artmıştır (103, 128).

Şekil 5: Postpartum glukoz tarama sonuçlarının yönetimi (160)



2.1.14 Hemogram Parametreleri

20. yüzyılın ilk yarısından beri hemogram en çok kullanılan laboratuvar tetkiklerinden biri olmuştur. Dünyada yaygın olarak kullanılan birçok laboratuvar da kolayca yapılabilen temel testlerden biridir. Hemogram şu tekniklerle çalışılmaktadır: eritrosit, lökosit ve plateletlerin sayımı dilue kan örnekleme ile (hemositometer); hemoglobin konsantrasyonu siyanmethemoglobin yöntemiyle kolorimetrik analiz ile; hematokrit hızlı sentrifugasyon yöntemi ile; lökosit tiplerinin (granulosit, lenfosit, monosit vs.) farkedilmesi ise kan yayması ile yapılmaktadır (161).

2.1.14.1. Hemogram parametrelerinin tanımı (162)

- Red blood cell (RBC): 1 microL kanda eritrosit sayımıdır (sayı/dL). RBC'in artışı polisitemide ve globin sentezi bozukluğunda görülür. RBC'in azalması ise anemide görülür.
- Hemoglobin (Hgb): Tam kanda hemoglobin konsantrasyonu (gr/dL). Hgb'in artışı polisitemide ve dehidratasyonda görülür. Hgb'in azalması anemide görülür.
- Hematokrit (Hct): Kandaki eritrosit hacminin yüzdesidir. $RBC \times MCV / 10$ formülü ile hesaplanır. Hct'in artışı polisitemide görülür.
- Mean corpuscular volume (MCV): RBC'in orta volümüdür. Anemide, aneminin tipine göre artmış, azalmış veya aynı olabilir.
- Mean corpuscular hemoglobin (MCH): Eritrositte bulunan ortalama hemoglobin miktarıdır. $Hgb \times 10 / RBC$ formülü ile hesaplanır. MCH azalması demir eksikliğinde ve globin sentezi bozukluğunda görülür.
- Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC): RBC başına ortalama hemoglobin konsantrasyonudur (gr/dL). Çok düşük MCHC değeri demir eksikliği anemisinde görülür. Çok yüksek MCHC sferositozda görülür.
- White blood cell (WBC): Her microL kanda lökosit sayısıdır (sayı/dL). Artışı enfektif ve neoplastik durumlarda görülür.
- Platelet (PLT): Her microL kanda platelet sayısıdır (sayı/dL). Platelet artışına trombositoz, azalmasına trombositopeni denilmektedir.

- Plateletokrit (PCT): Kandaki plateletlerin yüzde oranıdır. Platelet sayı x MPV/10000 formülü ile hesaplanmaktadır.
- Red cell distribution width (RDW): Platelet ölçüsünün volüm varyabilitesi (örneğin anizositoz) indikatörüdür. PDW, platelet boyutundaki varyabiliteyi ölçer, platelet aktivasyonu ile değişiklik gösterir ve platelet morfolojisine etki eder (168). RDW, MCV değeri düşük vakalarda demir eksikliği ile talaseminin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Demir eksikliğinde RDW artarken, talasemide bu değer normal bulunmuştur (156).
- Platelet Distribution Width (PDW): Kandaki plateletlerin dağılım genişliğini simgeler. PDW değeri yüksek ise bu plateletlerin büyüklüğünün birbirlerinden çok farklı olduğu, kanda aynı anda hem büyük (genç), hem de küçük (yaşlı) plateletler bulunduğu anlamına gelir. PDW değerindeki düşüklük ise, kanda yeterince platelet bulunmadığında olur. Bunun genellikle iki ana nedeni vardır: kemik iliğinde yeterli platelet üretimini yapılamıyordur; plateletler bir sebepten ötürü normalden daha hızlı kullanılıyor veya bozuluyor olabilir.

Tablo 4: Hemogramdaki eritrosit indeksleri ve tanısal değerleri (163)

	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/dl)	RDW(%)	Rtc(%)
Tanım	Bir eritrositin ortalama hacmini gösterir	Eritrositlerin içerdiği ortalama eritrosit hemoglobin miktarını gösterir	Hemoglobinin hematokrite bölünmesiyle bulunur.	Eritrosit büyüklüklerinin dağılımını gösterir	Kemik iliğinden periferik kana çıkan olgunlaşmamış eritrosittir
Formül	$\frac{MCV(fL)}{Hct(\%)} \times 10$ KK(milyon/ μ L)	$\frac{MCH(pg)}{Hb(g/dl)} \times 10$ KK(milyon/ μ L)	$\frac{MCHC(g/dl)}{Hb(g/dl)} \times 100$ Hct(%)	Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir.	Düzeltilmiş Rtc sayısı: $Rtc(\%) \times Hct(\%) / 45$ Mutlak Rtc sayısı: $Rtc(\%) \times KK(milyon/\mu L) \times 10$
Patolojik değerler	Düşük MCV: Mikrositik eritrosit Yüksek MCV: Makrositik eritrosit	Düşük MCH: Hipokromik eritrosit	Düşük MCHC: Hipokromik eritrosit Yüksek MCHC: Hiperkromik eritrosit	Artmış RDW: Eritrosit anizositozunu gösterir	Artmış Rtc: Retikülositoz Azalmış Rtc: Retikülositopeni
Hastalıklar	Mikrositik:Demir eksikliği anemisi ve Talasemi, Makrositik:B12 ve folat eksikliği	Hipokromi: Demir eksikliği anemisi ve Talasemi	Demir Hipokromi: Demir eksikliği anemisi ve Talasemi Hiperkromi:Hereditör sferositoz	Normal veya hafif artmış RDW: Talasemi taşıyıcılığı, Artmış RDW: Demir eksikliği anemisi	Retikülositoz hemolitik anemi ve kanamalarda görülür.

Tablo 5: Hemogramdaki lökosit indeksleri ve tanısal değerleri (163)

	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Tanım	Periferik kanda 3-5 loblu olarak bulunan granüler hücredir	Periferik kanda görülen çekirdekli agranüler hücredir	Periferik kanda görülen çekirdekli agranüler büyük hücrelerdir	Periferik kanda 2 loblu olarak bulunan pembe granüllü hücredir	Periferik kanda görülen çekirdekli bazofilik granüllü hücrelerdir
Patolojik değerler	Nötropeni: Nötrofil sayısının 1500/mm ³ altında olması	Lenfopeni: Lenfosit sayısının 1500/mm ³ altında olması	Monositopeni: Monosit sayısının azlığına denir.	Eozinofili: Eozinofil sayısının fazlalığı	Bazofili: Bazofil sayısının fazlalığı
Hastalıklar	Nötropeni: Konjenital ve akkiz (immun/nonimmun) nedenler Nötrofil: Akut bakteriyel enfeksiyonlarda sık görülür.	Lenfopeni: Agamaglobulinemi Lenfositoz: Akut ve kronik enfeksiyonlar, lösemiler de görülür.	Monositopeni: Steroid, enfeksiyon Monositoz: Akut ve kronik enfeksiyonlar, lösemiler, kollajen doku ve granümatöz hastalıklar da görülür.	Eozinofili: Allerjik, paraziter, hematolojik hastalıklar ve intestinal hastalıklar da görülür	Bazofili: Myeloproliferatif hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonları ve inflamatuvar durumlarda görülür.

2.1.14.2. Plateletler

Plateletler, esas olarak kan pıhtılaşması ve hemostazda rol alırlar. Buna ek olarak, enflamatuvar süreçler ile de ilişkileri olduğu söylenmektedir (164). Diyabetin patogenezinde, enflamatuvar süreçlerin rol oynadığı ve bu ilişkinin insülin direncine dayandırıldığı bazı çalışmalar mevcuttur (18,19,20). Şahbaz ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, platelet parametreleri ve GDM korelasyonu incelenmiş ve istatistiksel anlamlı veriler elde edilmiştir. (17).

2.1.14.3. Mean platelet volume (MPV)

Trombosit volüm parametresi 1980 yılından beri otomatik tam kan sayımında bakılmaktadır. MPV plateletlerin ortalama boyutu olup, femtolitre (fL) ile ölçülmektedir. Eritrosit için kullanılan MCV değerine benzerdir (162). Empedans yöntemlerle erişkinlerde bakılan MPV'in normal değeri 6.0- 13.2 fL, görsel yöntemlerde ise 5.6- 12.1 fL'dir. Normal şartlar altında platelet boyutu ve sayısı arasında

ters ilişki mevcuttur. Yaş, alkol, sigara, fiziksel aktivite de kanda platelet sayısına ve MPV'e etki etmektedir (165). Son yapılan çalışmalarda MPV'in kalp hastalıkları (166), tromboz (167), kronik hepatit B ve karaciğer fibrozu (168), sepsis (169), preeklampsi (170), diyabet (24), malignite (171), ülseratif kolit (172) gibi hastalıklardaki rolü araştırılmaya başlanmıştır.

Nötrofil, lenfosit ve trombositler inflamasyonda aktif görev alan hücreleridir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise; sıklıkla inflamatuvar sürecin ve malignensileri değerlendirilmesinde bir trombosit aktivite belirteci olarak kullanılır (173).

2.1.14.4. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)

Nötrofil /lenfosit oranıdır. Doku yıkımı sonucunda nötrofiller aktive olur ve myeloperoksidaz, asit fosfatase ve elastaz gibi enzimlerin salınımı artar. Nötrofiliye relatif olarak lenfopeni oluşur. Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar marker olarak kullanılmaya başlanmıştır (173). NLR değerinin çeşitli hastalıklar ve çeşitli kanser türleri için bir belirteç olarak kullanılabilceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. (174,175,176). NLR, endotel disfonksiyonu, varlığında özellikle de diyabetik nefropatili hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (177).

2.1.14.5. Platelet to lymphocyte ratio (PLR)

Platelet/lenfosit oranıdır. Özellikle Ailesel Akdeniz Ateşi ve ankiroz spondilitte enflamasyon markeri olarak kullanılmaktadır (173). Bazı çalışmalarda PLR enflamatuvar bir marker olarak değerlendirilmiştir (165,174, 178, 179)

Diyabet ve diyabetik nefropatide yüksek PLR ve NLR seviyeleri belirtilmiştir (177, 180).

2.1.15 Gebelikte Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri

Gebelikten dolayı meydana gelen fizyolojik değişiklikler tiroid bezinin çalışmasını ve dolayısıyla tiroid testi sonuçlarını etkilemektedir. Özellikle ilk trimesterde plasentadan insan koryonik gonadotropin (HCG) salgılanmaktadır. TSH ve HCG oluşumundaki alfa alt üniteleri aynıdır. Bu alt ünite benzerliğinden dolayı HCG, TSH reseptörlerine bağlandığından tiroid bezinin uyarılmasını sağlar. HCG gebeliğin ilk haftasından 10. haftasına kadar artar ve 10. haftada en yüksek seviyeye ulaşır. Sonraki haftalarda pek

bir farklılık olmaz. HCG düzeyindeki yükselmeye beraber serbest T4 (FT4) seviyesi hafif artar ve TSH'ta belirli bir düşüş olur. Bu düşüş normal düzeyler içindedir (181,182,183).

Serbest T4 düzeyinin normal aralığı, laboratuvarlara göre farklılık gösterebilmekle birlikte, 0,8-2 ng/dL 'dir (175).

Tiroid Stimulan Hormon(TSH): Normal düzeyler, laboratuvardan laboratuvara değişmekle birlikte normal aralık genellikle 0.45- 4.5 mIU/U'dur. Beta-hCG ile TSH hem yapısal olarak hem de etkileşim gösterdikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. T4 düzeyinin negatif feedback etkisi ile TSH düzeyi etkilenmesinden dolayı, kanda sT4' düzeyindeki hafif değişiklikler TSH' da kat kat artmış bir yanıt olarak yansır. Majör psikiyatrik bozukluklar, sistemik hastalıklar, glikokortikoidler ve dopamin tedavileri TSH'da geçici değişikliklere yol açabilmektedir. Sistemik bir hastalık olmadıkça normal TSH değeri primer hipotiroidi ve hipertirodiyi dışlamada %99 prediktif değere sahiptir (175).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır. (Karar no: 71522473/050.01.04/115) (EK 1).

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez ve Doğumevi Kampüslerindeki Kadın Hastalıkları ve Doğum Poliklinikleri' nde 2017-2019 yılları arasında takip edilen 451 gebe çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, kiloları, nulliparite veya multiparite durumları ve etnik kökenleri açısından herhangi bir seçim yapılmadı. Grup 1: GDM' li grup (n=226). 75 gr veya 100 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı alan ancak kronik endokrin veya metabolik herhangi bir başka hastalık tanısı olmayan hastalar bu gruba dahil edildi. Grup 2: 75 gr veya 100 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı ekarte edilen sağlıklı gebeler (n=225) Herhangi bir ek hastalık ve risk faktörü olmayan gebeler bu gruba dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 451 gebenin, mevcut gebeliklerinde TSH, sT3, sT4 değerleri ile; birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki hemogram parametre değerleri retrospektif olarak karşılaştırıldı. Bu biyokimyasal testlerin, GDM tahmin gücü üzerine istatistiksel değerinin saptanması amaçlandı.

İstatiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Repeated Measures test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel

verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. PLR ve NLR ölçümleri için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2017- Mayıs 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Poliklinikleri' ne başvuran 451 gebe olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 17 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama 29.88 ± 5.99 yıldır.

Tablo 6: Gruplara Göre Yaş ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Toplam (n=451)	GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17-45 (29)	20-45 (32)	17-42 (27)	^a0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	29,88±5,99	32,00±5,68	27,75±5,53	
TSH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-75 (1,4)	0,1-5,2 (1,4)	0-75 (1,4)	^b0,633
	<i>Ort±Ss</i>	1,68±3,57	1,55±0,91	1,81±4,97	
ST3	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-7 (4,5)	2,7-5,8 (4,4)	2-7 (4,5)	^a0,847
	<i>Ort±Ss</i>	4,38±0,76	4,39±0,64	4,36±0,93	
ST4	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,7-18,9 (10,9)	7,5-18,9 (10,7)	5,7-18,7 (11)	^a0,064
	<i>Ort±Ss</i>	11,20±1,90	11,03±1,81	11,36±1,97	

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

**p<0.01

GDM görülen hasta grup olguların yaş ortalaması 32.00 ± 5.68 ve GDM görülmeyen normal grup olguların yaş ortalaması 27.75 ± 5.53 yıldır. Gruplara göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); GDM görülen olguların yaşları, GDM görülmeyen (normal grup) olgulardan daha yüksektir.

GDM görülen ve görülmeyen olguların TSH, ST3 ve ST4 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 7: Gruplara Göre Takiplerdeki Hemogloblin (HB) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Hemogloblin ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	9,8/ 14,9 (12,5)	8,4/ 15,1 (12,3)	^a0,005**
	<i>Ort±Ss</i>	12,49±0,94	12,23±1,02	
2.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	9/ 14,9 (11,8)	8,2/ 13,9 (11,4)	^a0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	11,76±1,03	11,31±1,08	
3.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	8,2/ 14,9 (11,7)	8,3/ 14,3 (11,4)	^a0,038*
	<i>Ort±Ss</i>	11,63±1,21	11,40±1,14	
^cp		0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
<i>1.trimester - 2.trimester</i>		0,001**	0,001**	
<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**	
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,142	0,592	
1.trimester - 3.trimester değişim	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-4,4/ 3,7 (-0,8)	-4,2/ 2,6 (-0,8)	^b0,853
	<i>Ort±Ss</i>	-0,86±1,29	-0,83±1,14	

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

^cRepeated Measures Test

^dBonferroni Test

**p<0.01

*p<0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester hemoglobin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); GDM görülen grubun 1.trimester hemoglobin ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 2.trimester hemoglobin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); GDM görülen grubun 2.trimester hemoglobin ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

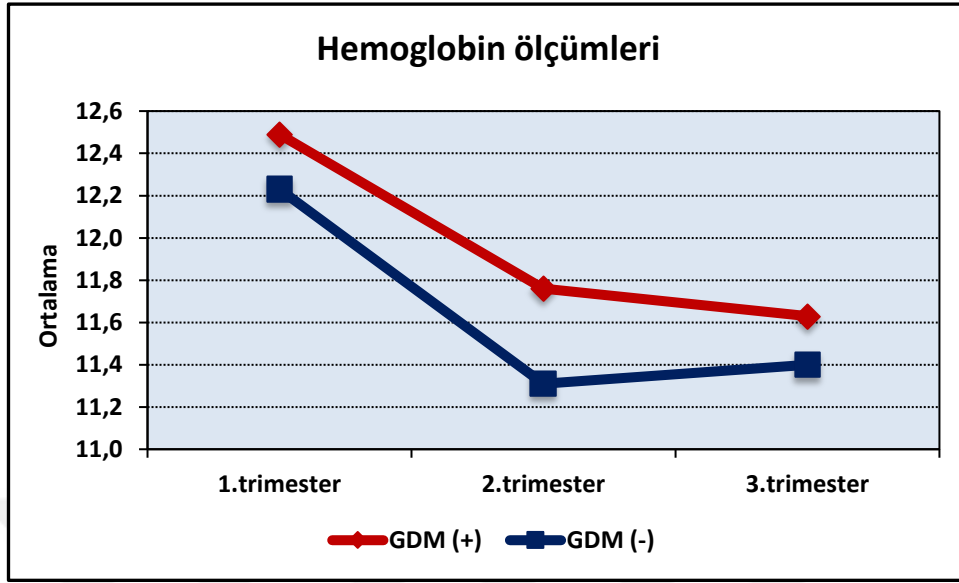
Gruplara göre olguların 3.trimester hemoglobin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.038$; $p<0.05$); GDM görülen grubun 3.trimester hemoglobin ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester hemoglobin ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Şekil 6: Gruplara göre takiplerdeki hemoglobin (HB) ölçümlerinin dağılımı



Tablo 8: Gruplara Göre Takiplerdeki Hematokrit (HCT) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Hematokrit ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	28,7/ 44,3 (37,7)	28,1/ 45,4 (37)	<i>^a0,010*</i>
	Ort±Ss	37,58±2,89	36,87±2,92	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	28,8/ 42,8 (35,4)	27,1/ 41,8 (34,6)	<i>^a0,001**</i>
	Ort±Ss	35,47±2,76	34,41±2,98	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	26,9/ 45,1 (35)	26,3/ 43,3 (34,8)	<i>^a0,030*</i>
	Ort±Ss	35,41±3,34	34,74±3,17	
^c p		<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	
Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
1.trimester - 2.trimester		<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	

<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		1,000	0,248
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-12,3/ 9,3 (-2)	-11,2/ 5,5 (-1,9) ^b 0,758
3.trimester	(<i>Medyan</i>)		
değişim	<i>Ort±Ss</i>	-2,18±3,64	-2,14±3,25

^a*Student t Test*

^b*Mann Whitney U Test*

^c*Repeated Measures Test*

^d*Bonferroni Test*

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

Gruplara göre olguların 1.trimester hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.010$; $p < 0.05$); GDM görülen grubun 1.trimester hematokrit ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 2.trimester hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p < 0.01$); GDM görülen grubun 2.trimester hematokrit ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

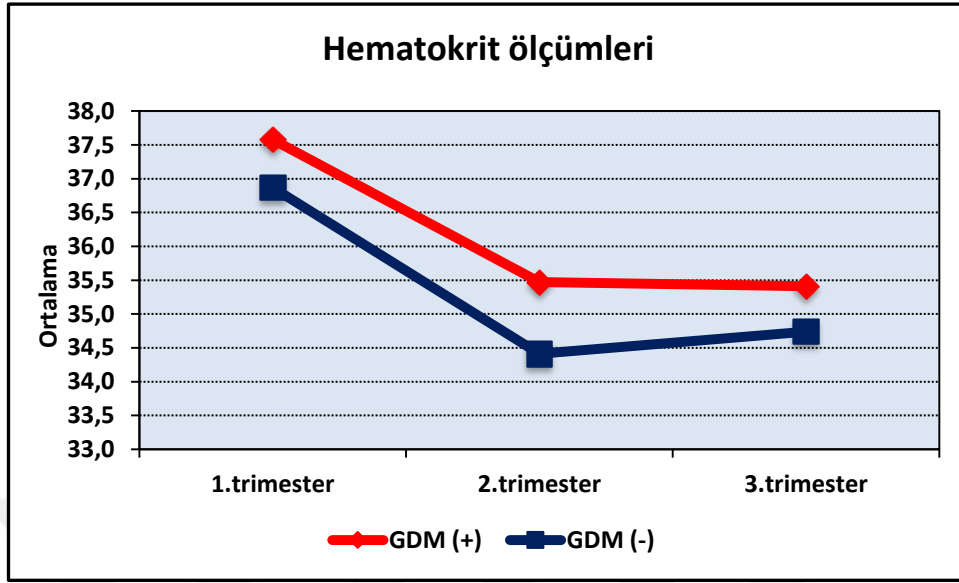
Gruplara göre olguların 3.trimester hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.030$; $p < 0.05$); GDM görülen grubun 3.trimester hematokrit ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p < 0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p < 0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester hematokrit ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Şekil 7: Gruplara göre takiplerdeki hematokrit (HCT) ölçümlerinin dağılımı



Tablo 9: Gruplara Göre Takiplerdeki RBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

RBC ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	2,9/ 5,6 (4,1)	2,8/ 8 (4,1)	^a 0,600
	<i>Ort±Ss</i>	4,13±0,39	4,11±0,46	
2.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	3,1/ 5,3 (4)	3,1/ 5,1 (3,9)	^a 0,110
	<i>Ort±Ss</i>	3,96±0,33	3,91±0,32	
3.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	2,6/ 5,4 (4)	3,2/ 5,2 (4)	^a 0,844
	<i>Ort±Ss</i>	3,99±0,35	3,99±0,34	
	^c p	0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
	<i>1.trimester - 2.trimester</i>	0,001**	0,001**	
	<i>1.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,001**	
	<i>2.trimester - 3.trimester</i>	0,317	0,001**	
	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-1,1/ 0,8 (-0,1)	-4,1/ 0,9 (-0,1)	^b 0,280

1.trimester	- Ort±Ss	-0,14±0,37	-0,12±0,46
3.trimester			
değişim			
^a Student t Test	^b Mann Whitney U Test	^c Repeated Measures Test	
^d Bonferroni Test	**p<0.01		

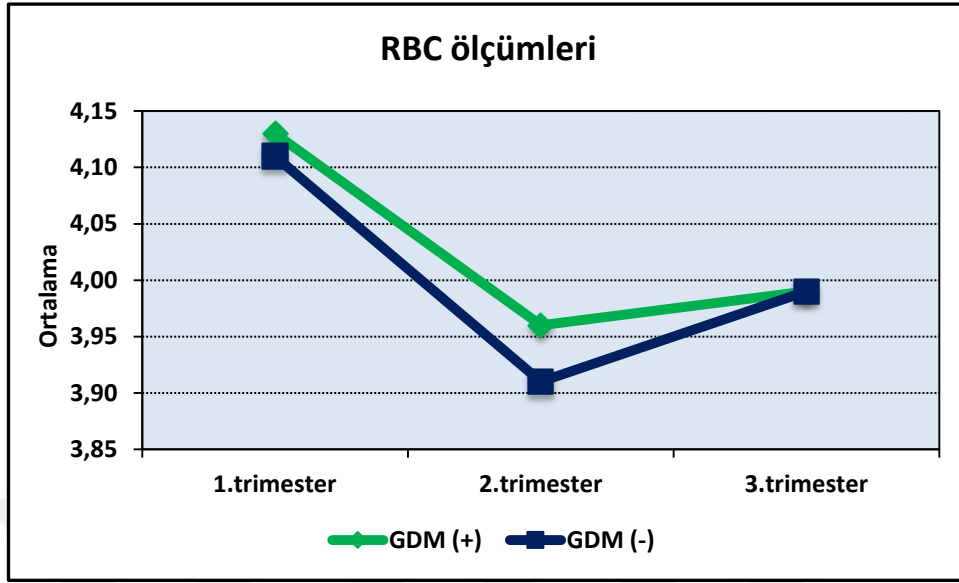
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester RBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester RBC ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RBC ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester RBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester RBC ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester RBC ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Şekil 8: Gruplara göre takiplerdeki RBC ölçümlerinin dağılımı



Tablo 10: Gruplara Göre Takiplerdeki MCH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

MCH ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	22,1/ 37,3 (29,9)	19/ 34,1 (29,3)	^a 0,005**
	Ort±Ss	29,59±2,11	28,99±2,45	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	21,9/ 34,9 (29,9)	19,7/ 33,5 (28,9)	^a 0,001**
	Ort±Ss	29,70±2,37	28,68±2,41	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	21,1/ 35 (29,5)	20,7/ 33,7 (28,8)	^a 0,001**
	Ort±Ss	29,21±2,61	28,42±2,57	
^c p		0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
1.trimester - 2.trimester		0,985	0,007**	
1.trimester - 3.trimester		0,024*	0,001**	

<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,046*	
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-8,3/ 7,1 (-0,4)	-7/ 6,2 (-0,6)	^b0,312
3.trimester	<i>(Medyan)</i>			
değişim	<i>Ort±Ss</i>	-0,38±2,15	-0,56±2,13	

^a*Student t Test*

^b*Mann Whitney U Test*

^c*Repeated Measures Test*

^d*Bonferroni Test*

***p*<0.01

**p*<0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester MCH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); GDM görülen grubun 1.trimester MCH ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 2.trimester MCH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); GDM görülen grubun 2.trimester MCH ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

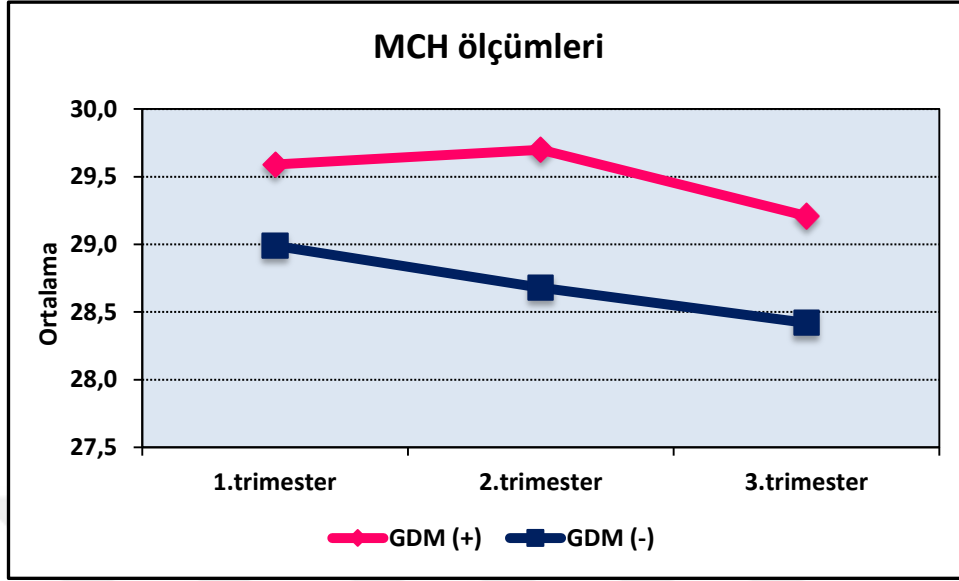
Gruplara göre olguların 3.trimester MCH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$); GDM görülen grubun 3.trimester MCH ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MCH ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester MCH ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester MCH ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.024$; $p=0.001$; $p<0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MCH ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester MCH ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.007$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester MCH ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$; $p<0.05$).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester MCH ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Şekil 9: Gruplara göre takiplerdeki MCH ölçümlerinin dağılımı



Tablo 11: Gruplara Göre Takiplerdeki RDW Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

RDW ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	13,1/ 34 (15,7)	12,7/ 164 (15,5)	0,147
	Ort±Ss	16,10±2,20	16,67±10,13	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	13/ 24,4 (15,8)	12,4/ 33,6 (15,6)	0,290
	Ort±Ss	16,02±1,69	16,11±2,43	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	12,2/ 25,6 (16,1)	13,2/ 31,6 (16,2)	0,297
	Ort±Ss	16,37±1,99	16,87±2,81	
^e p		0,011*	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^fp				
1.trimester - 2.trimester		0,933	1,000	
1.trimester - 3.trimester		0,010*	0,001**	

<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,004**	0,001**	
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-18,6/ 8,1 (0,2)	-149/ 14,7 (0,7)	0,037*
3.trimester	<i>(Medyan)</i>			
değişim	<i>Ort±Ss</i>	0,27±2,53	0,21±10,37	

^b*Mann Whitney U Test*

^e*Friedman Test*

^f*Bonferroni Dunn Test*

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

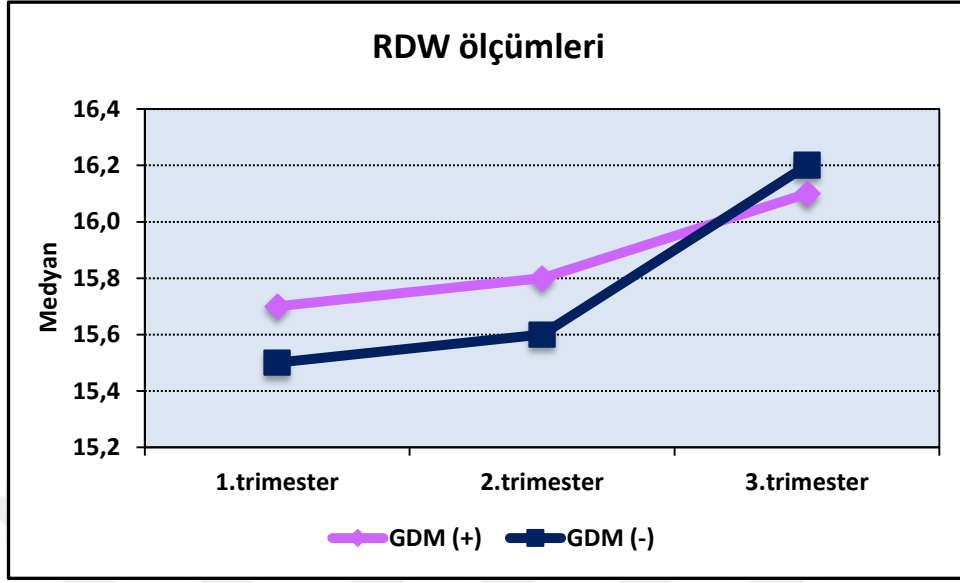
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RDW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.011$; $p < 0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester RDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester RDW ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.010$; $p = 0.004$; $p < 0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester RDW ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester RDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester RDW ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester RDW ölçümlerindeki artışın, GDM görülmeyen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.037$; $p < 0.05$).

Şekil 10: Gruplara göre takiplerdeki RDW ölçümlerinin dağılımı



Tablo 12: Gruplara Göre Takiplerdeki MCV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

MCV ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	16/ 107 (89,9)	62,5/ 101 (89,3)	^a 0,334
	Ort±Ss	88,89±7,43	88,26±6,36	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	69,3/ 103 (90,2)	63,2/ 101 (88,5)	^a 0,001**
	Ort±Ss	89,95±5,79	87,60±6,24	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	66,2/ 107 (89,4)	66/ 101 (87,6)	^a 0,001**
	Ort±Ss	89,07±6,30	86,75±6,47	
^c p		0,001**	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^dp			
1.trimester - 2.trimester		0,028*	0,019*
1.trimester - 3.trimester		1,000	0,001**
2.trimester - 3.trimester		0,001**	0,002**
1.trimester	- Min/Mak	-15,9/ 70 (-0,5)	-17/ 16,9 (-1,5)
3.trimester	(Medyan)		
değişim	Ort±Ss	0,17±6,89	-1,52±5,20
^a Student t Test		^b Mann Whitney U Test	^c Repeated Measures Test
^d Bonferroni Test		**p<0.01	*p<0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 2.trimester MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); GDM görülen grubun 2.trimester MCV ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 3.trimester MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); GDM görülen grubun 3.trimester MCV ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

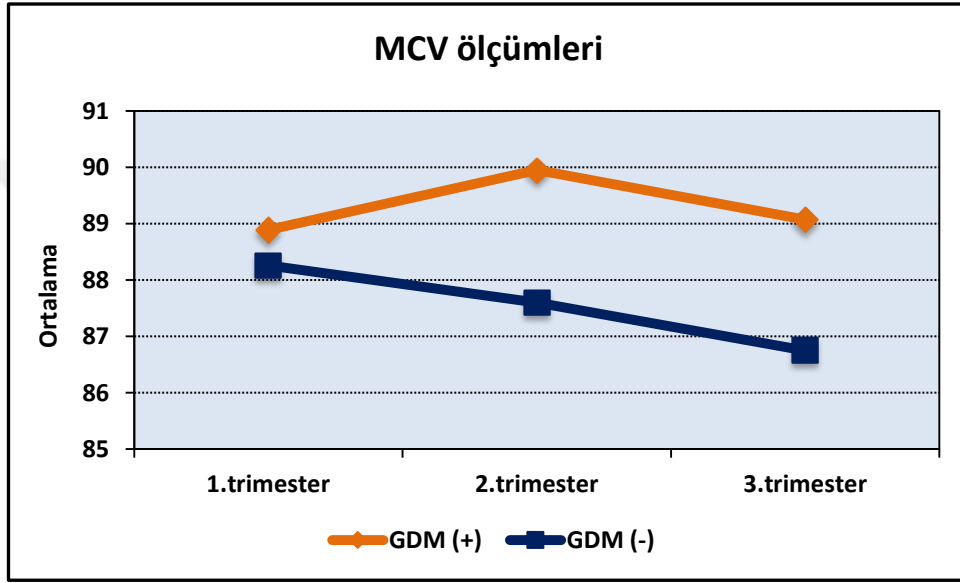
GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MCV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester MCV ölçümlerindeki artış (p=0.028) ve 2.trimestere göre 3.trimester MCV ölçümlerindeki düşüş (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester MCV ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MCV ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester MCV ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.019; p=0.001;

$p<0.05$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester MCV ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester MCV ölçümlerindeki düşüşün, GDM görülmeyen olgulardan düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$; $p<0.01$).

Şekil 11: Gruplara göre takiplerdeki MCV ölçümlerinin dağılımı



Tablo 13: Gruplara Göre Takiplerdeki MPV Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

MPV ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	5,3/ 84,1 (8,2)	5,8/ 15,9 (8,2)	0,902
	Ort±Ss	8,71±5,29	8,47±1,73	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	5,6/ 18,1 (8,4)	5,5/ 15,9 (8,5)	0,439
	Ort±Ss	8,70±1,82	8,81±1,77	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	5,9/ 18,1 (9,4)	5,3/ 19,3 (9,2)	0,972

	<i>Ort±Ss</i>	9,45±1,90	9,50±2,00	
	^e <i>p</i>	0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^f<i>p</i>				
	<i>1.trimester - 2.trimester</i>	0,807	0,052	
	<i>1.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,001**	
	<i>2.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,001**	
1.trimester	- <i>Min/Mak (Medyan)</i>	-73,4/ 8 (0,8)	-2,4/ 5,8 (0,9)	0,934
3.trimester				
değişim	<i>Ort±Ss</i>	0,74±5,18	1,02±1,57	

^b*Mann Whitney U Test*

^e*Friedman Test*

^f*Bonferroni Dunn Test*

***p*<0.01

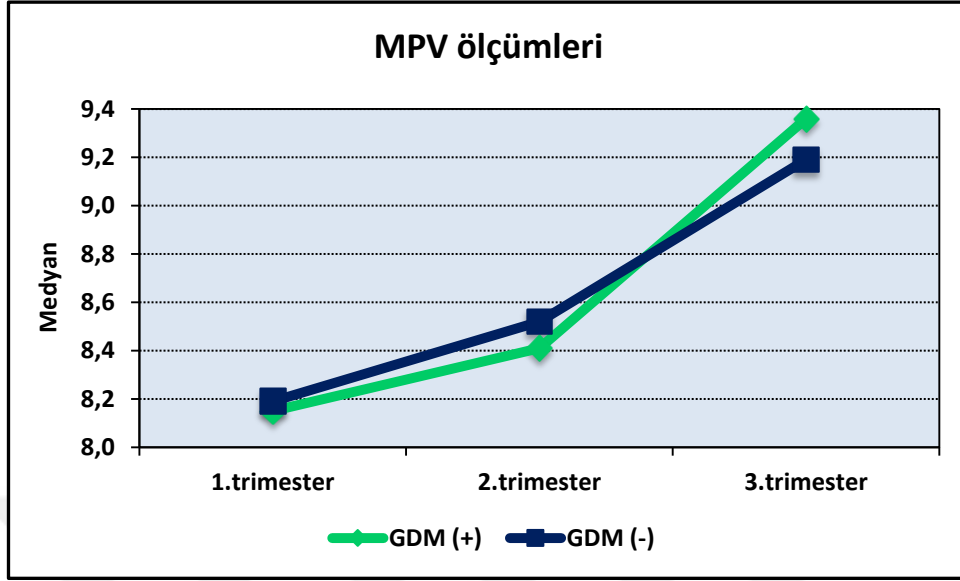
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MPV ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester MPV ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester MPV ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester MPV ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester MPV ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester MPV ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

Şekil 12: Gruplara göre takiplerdeki MPV ölçümlerinin dağılımı



Tablo 14: Gruplara Göre Takiplerdeki WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

WBC ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	4,3/ 20,1 (9,5)	3,6/ 19,1 (9,2)	0,137
	Ort±Ss	9,89±2,80	9,38±2,24	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	5,1/ 18,4 (10,2)	4,6/ 19 (10,1)	0,415
	Ort±Ss	10,55±2,54	10,24±2,21	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	5,3/ 17,5 (9,5)	5,2/ 18,7 (10,7)	0,001**
	Ort±Ss	9,96±2,32	10,82±2,59	
^e p		0,001**	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^fp			
1.trimester - 2.trimester		0,001**	0,001**
1.trimester - 3.trimester		1,000	0,001**
2.trimester - 3.trimester		0,001**	0,010*
1.trimester	- Min/Mak	-8,4/ 8,2 (0,2)	-4,1/ 8,8 (1,6)
3.trimester	(Medyan)		
değişim	Ort±Ss	-0,07±2,59	1,44±2,39

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fBonferroni Dunn Test

**p<0.01

Gruplara göre olguların 1.trimester ve 2.trimester WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

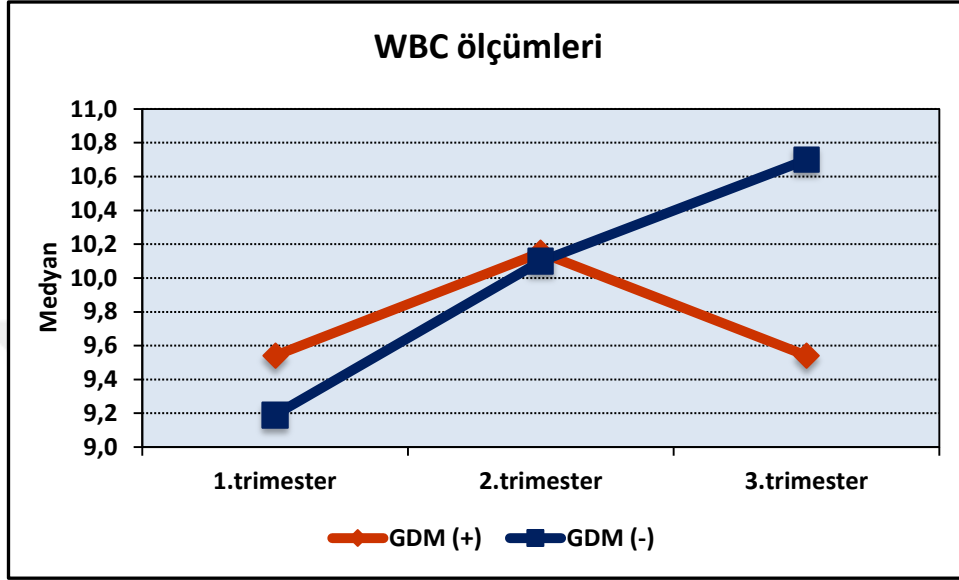
Gruplara göre olguların 3.trimester WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); GDM görülen grubun 3.trimester WBC ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester WBC ölçümlerindeki artış (p=0.001) ve 2.trimestere göre 3.trimester WBC ölçümlerindeki düşüş (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester WBC ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester WBC ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester WBC ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester WBC ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.010; p<0.05).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester WBC ölçümlerindeki artış, GDM görülmeyen olgulardan düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Şekil 13: Gruplara göre takiplerdeki WBC ölçümlerinin dağılımı



Tablo 15: Gruplara Göre Takiplerdeki PLT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PLT ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	grup p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	130/ 550 (253)	95,4/ 445 (252)	^a 0,299
	Ort±Ss	261,18±59,92	255,54±55,10	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	104/ 442 (237)	137/ 468 (233)	^a 0,964
	Ort±Ss	241,85±55,48	242,09±57,83	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	97/ 424 (225,5)	32,3/ 440 (226)	^a 0,228
	Ort±Ss	229,43±60,07	236,52±64,55	
^c p		0,001**	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^dp

<i>1.trimester - 2.trimester</i>		0,001**	0,001**
<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,131
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-236/ 84 (-27)	-255,7/ 138 (-17)
3.trimester	(<i>Medyan</i>)		^b0,017*
değişim	<i>Ort±Ss</i>	-31,74±48,57	-19,02±51,76

^a*Student t Test*

^b*Mann Whitney U Test*

^c*Repeated Measures Test*

^d*Bonferroni Test*

***p*<0.01

**p*<0.05

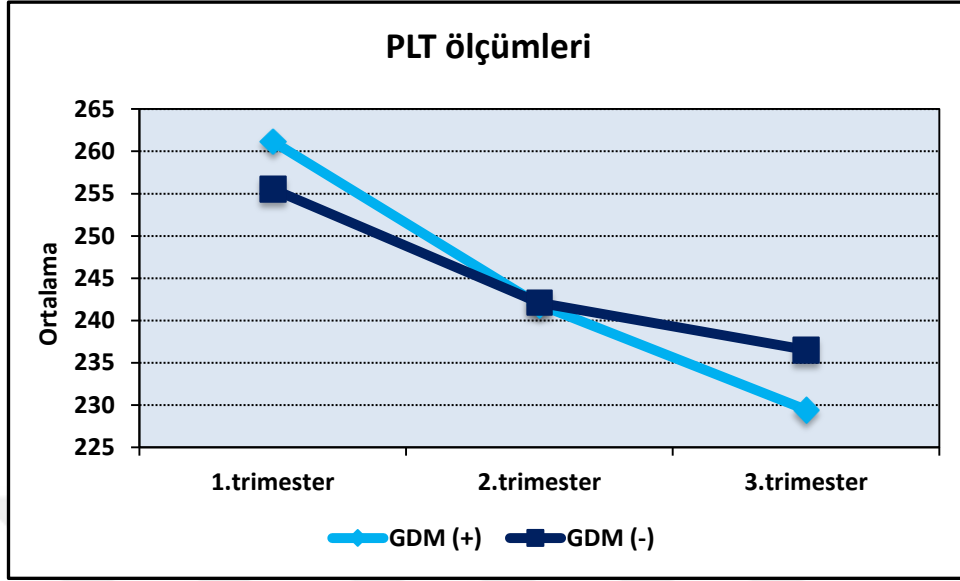
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PLT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PLT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester PLT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester PLT ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PLT ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester PLT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester PLT ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester PLT ölçümlerindeki düşüşün, GDM görülmeyen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.017; *p*<0.05).

Şekil 14: Gruplara göre takiplerdeki PLT ölçümlerinin dağılımı



Tablo 16: Gruplara Göre Takiplerdeki PCT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PCT ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	grup p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,1/ 0,4 (0,2)	0,1/ 0,4 (0,2)	^a 0,541
	Ort±Ss	0,21±0,05	0,21±0,05	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,1/ 0,4 (0,2)	0,1/ 0,6 (0,2)	^a 0,523
	Ort±Ss	0,20±0,05	0,21±0,06	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,1/ 0,4 (0,2)	0,1/ 0,4 (0,2)	^a 0,360
	Ort±Ss	0,21±0,06	0,22±0,06	
^c p		0,003**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
1.trimester - 2.trimester		0,701	1,000	
1.trimester - 3.trimester		0,089	0,001**	
2.trimester - 3.trimester		0,003**	0,006**	

1.trimester	-	Min/Mak (Medyan)	-0,2/ 0,2 (0)	-0,2/ 0,2 (0)	^b 0,172
3.trimester		Ort±Ss	0,01±0,05	0,01±0,05	
değişim					

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

^cRepeated Measures Test

^dBonferroni Test

**p<0.01

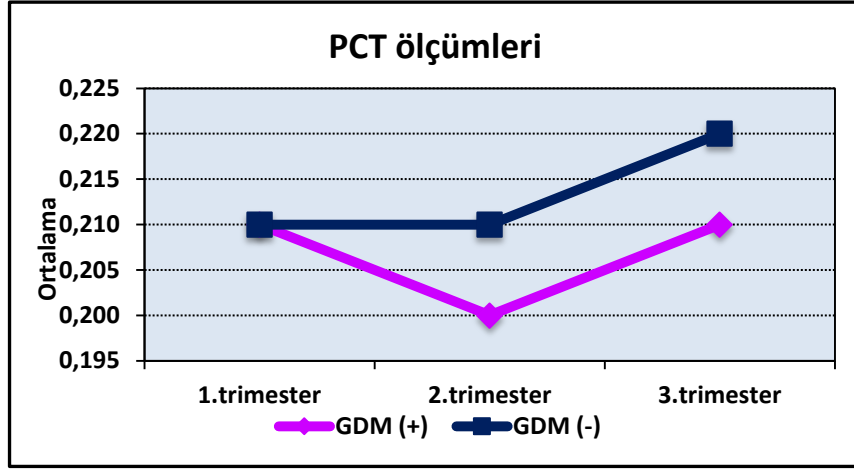
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PCT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PCT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester PCT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester PCT ölçümlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PCT ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester PCT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester PCT ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester PCT ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Şekil 15: Gruplara göre takiplerdeki PCT ölçümlerinin dağılımı



Tablo 17: Gruplara Göre Takiplerdeki PDW Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PDW ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	16/ 23,3 (17,7)	15,7/ 23,5 (17,7)	0,797
	Ort±Ss	17,93±1,12	17,96±1,15	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	14,3/ 23,2 (18,1)	7,5/ 24,9 (18,1)	0,857
	Ort±Ss	18,25±1,22	18,23±1,48	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	13,3/ 23,4 (18,4)	16,5/ 23,9 (18,5)	0,746
	Ort±Ss	18,71±1,33	18,76±1,33	
^e p		0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^fp				

<i>1.trimester - 2.trimester</i>		0,021*	0,071
<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-3,8/ 5 (0,7)	-3,1/ 5,9 (0,7)
3.trimester	(<i>Medyan</i>)		
değişim	<i>Ort±Ss</i>	0,78±1,38	0,80±1,38

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fBonferroni Dunn Test

** $p < 0.01$

* $p < 0.05$

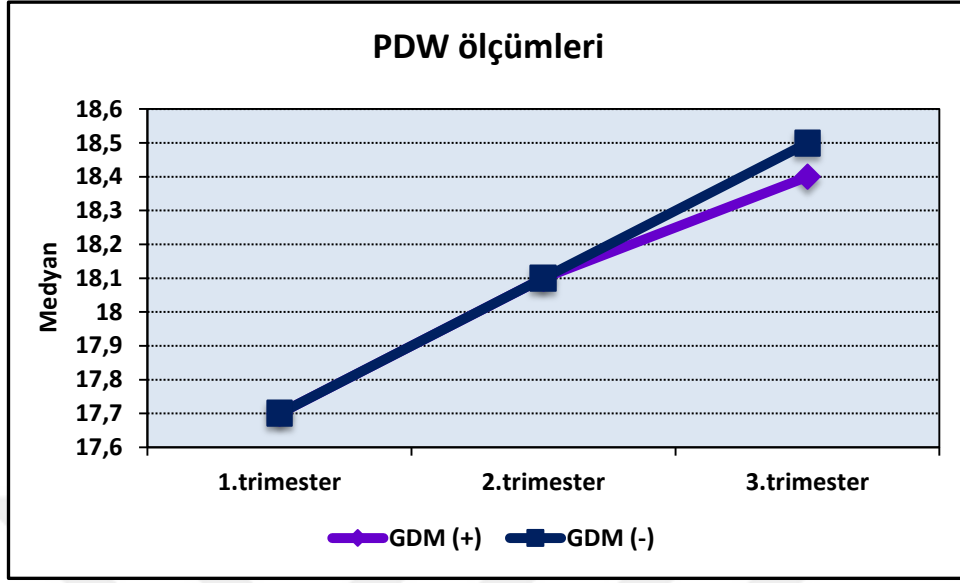
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PDW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester PDW ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.021$; $p = 0.001$; $p < 0.05$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester PDW ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$; $p < 0.01$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PDW ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester PDW ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester PDW ölçümlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$).

Olguların 1.trimestere göre 3.trimester PDW ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Şekil 16: Gruplara göre takiplerdeki PDW ölçümlerinin dağılımı



Tablo 18: Gruplara Göre Takiplerdeki NEU Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

NEU ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	2,3/ 16,9 (6,6)	2/ 13,4 (6,6)	^a 0,301
	Ort±Ss	6,85±2,39	6,64±1,93	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	3,2/ 15,8 (7,4)	2,8/ 14,9 (7,4)	^a 0,254
	Ort±Ss	7,66±2,15	7,44±1,97	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	3,5/ 13,6 (7)	3/ 16,5 (7,8)	^a 0,001**
	Ort±Ss	7,27±1,93	7,92±2,22	
^c p		0,001**	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^dp				
1.trimester - 2.trimester		0,001**	0,001**	
1.trimester - 3.trimester		0,021*	0,001**	
2.trimester - 3.trimester		0,014*	0,001**	
1.trimester	- Min/Mak	-10/ 7,5 (0,5)	-3,5/ 9,7 (1,2)	^b0,001**
3.trimester	(Medyan)			
değişim	Ort±Ss	0,42±2,33	1,29±2,18	
^a Student t Test		^b Mann Whitney U Test		^c Repeated Measures Test
^d Bonferroni Test		**p<0.01		*p<0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester ve 2.trimester NEU ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

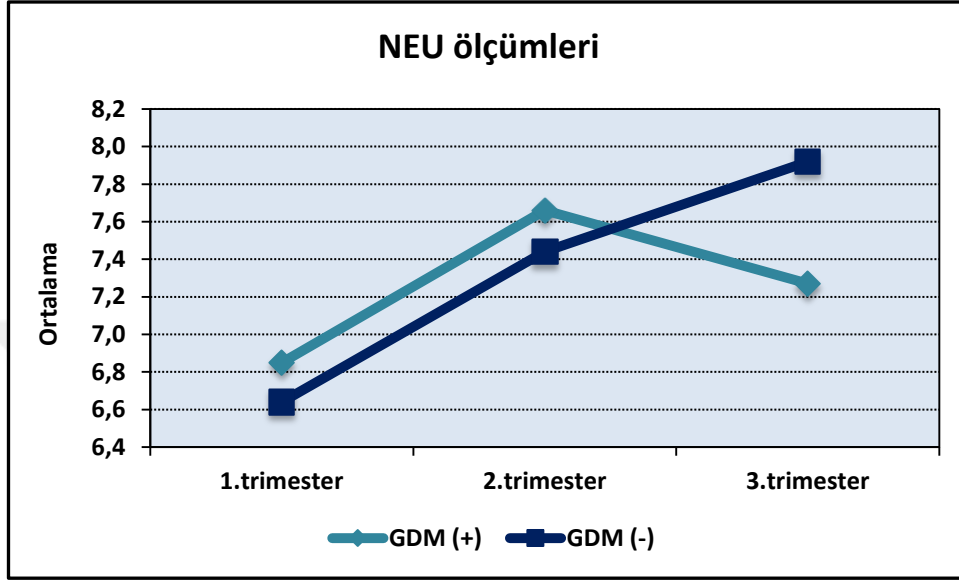
Gruplara göre olguların 3.trimester NEU ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); GDM görülen grubun 3.trimester NEU ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester NEU ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester NEU ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.021; p<0.05). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester NEU ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.014; p<0.05).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester NEU ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester NEU ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester NEU ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester NEU ölçümlerindeki artış, GDM görülmeyen olgulardan düşük düzeyde olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Şekil 17: Gruplara göre takiplerdeki NEU ölçümlerinin dağılımı



Tablo 19: Gruplara Göre Takiplerdeki LYM Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

LYM ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	grup p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,1/ 5 (2,1)	0,5/ 4,8 (1,9)	<i>0,001**</i>
	Ort±Ss	2,22±0,75	2,01±0,63	
2.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,8/ 4 (2)	0,2/ 4,2 (1,9)	<i>0,019*</i>
	Ort±Ss	2,06±0,54	1,93±0,60	
3.trimester	Min/Mak (Medyan)	0,2/ 4,2 (1,9)	0,1/ 5,8 (2)	<i>0,030*</i>

	<i>Ort±Ss</i>	1,98±0,60	2,12±0,75	
	^c <i>p</i>	0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^d<i>p</i>				
	<i>1.trimester - 2.trimester</i>	0,001**	0,129	
	<i>1.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,087	
	<i>2.trimester - 3.trimester</i>	0,166	0,001**	
1.trimester	- <i>Min/Mak</i>	-2,8/ 2,1 (-0,2)	-2,5/ 4,4 (0,1)	^b0,001**
3.trimester	<i>(Medyan)</i>			
değişim	<i>Ort±Ss</i>	-0,24±0,73	0,11±0,77	
^a <i>Student t Test</i>		^b <i>Mann Whitney U Test</i>		^c <i>Repeated Measures Test</i>
^d <i>Bonferroni Test</i>		** <i>p</i> <0.01		* <i>p</i> <0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester LYM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01); GDM görülen grubun 1.trimester LYM ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 2.trimester LYM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.019; p<0.05); GDM görülen grubun 2.trimester LYM ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha yüksektir.

Gruplara göre olguların 3.trimester LYM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.030; p<0.05); GDM görülen grubun 3.trimester LYM ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

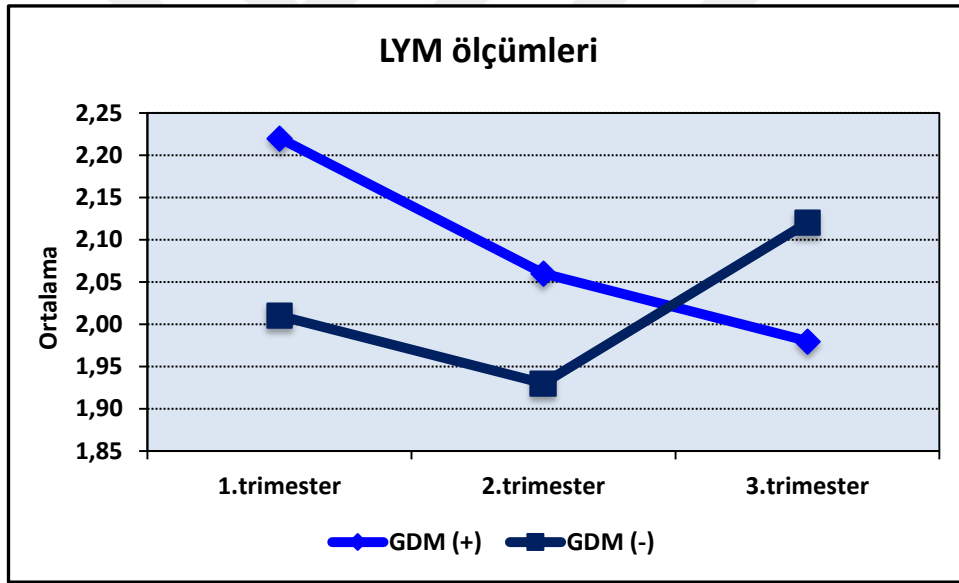
GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester LYM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester LYM ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Olguların

2.trimestere göre 3.trimester LYM ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester LYM ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester LYM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester LYM ölçümlerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester LYM ölçümlerindeki düşüşün, GDM görülmeyen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

Şekil 18: Gruplara göre takiplerdeki LYM ölçümlerinin dağılımı



Tablo 20: Gruplara Göre Takiplerdeki EOS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

EOS ölçümleri	Min/Mak (Medyan)	GDM hasta	Normal grup	^b p
		grubu (n=226)	(n=225)	
1.trimester		0/ 1,7 (0,090)	0/ 0,5 (0,077)	0,063

	<i>Ort±Ss</i>	0,13±0,17	0,10±0,09	
2.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 0,9 (0,095)	0/ 1 (0,090)	0,234
	<i>Ort±Ss</i>	0,13±0,12	0,13±0,15	
3.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 0,9 (0,072)	0/ 0,7 (0,066)	0,695
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,09	0,10±0,11	
	^e <i>p</i>	0,001**	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^fp

<i>1.trimester - 2.trimester</i>	0,109	0,001**
<i>1.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,635
<i>2.trimester - 3.trimester</i>	0,001**	0,001**

1.trimester	-	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-1,7/ 0,3 (0)	-0,3/ 0,6 (0)	0,029*
3.trimester		<i>Ort±Ss</i>	-0,04±0,15	0,00±0,10	

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fBonferroni Dunn Test

***p*<0.01

**p*<0.05

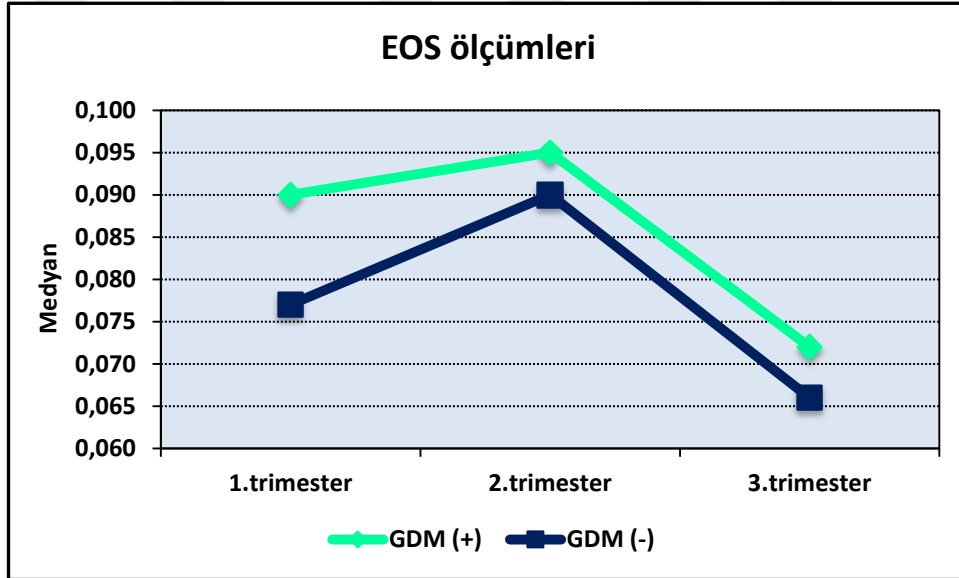
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester EOS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester EOS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester EOS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester EOS ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester EOS ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester EOS ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester EOS ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester EOS ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester EOS ölçümlerindeki düşüşün, GDM görülmeyen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.029$; $p<0.05$).

Şekil 19: Gruplara göre takiplerdeki EOS ölçümlerinin dağılımı



Tablo 21: Gruplara Göre Takiplerdeki BAS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

BAS ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 0,2 (0,052)	0/ 0,2 (0,051)	0,642
	<i>Ort±Ss</i>	0,06±0,03	0,05±0,03	

2.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 0,1 (0,052)	0/ 1 (0,051)	0,894
	<i>Ort±Ss</i>	0,06±0,03	0,06±0,07	
3.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0/ 0,2 (0,042)	0/ 0,2 (0,048)	0,092
	<i>Ort±Ss</i>	0,05±0,02	0,05±0,03	
	^e <i>p</i>	0,001**	0,022*	

Grup içi karşılaştırmalar; ^fp

<i>1.trimester - 2.trimester</i>		1,000	0,151	
<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	1,000	
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,025*	
1.trimester - 3.trimester değişim	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-0,1/ 0,1 (0)	-0,1/ 0,1 (0)	0,036*
	<i>Ort±Ss</i>	-0,01±0,04	0,00±0,03	

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fBonferroni Dunn Test

***p*<0.01

**p*<0.05

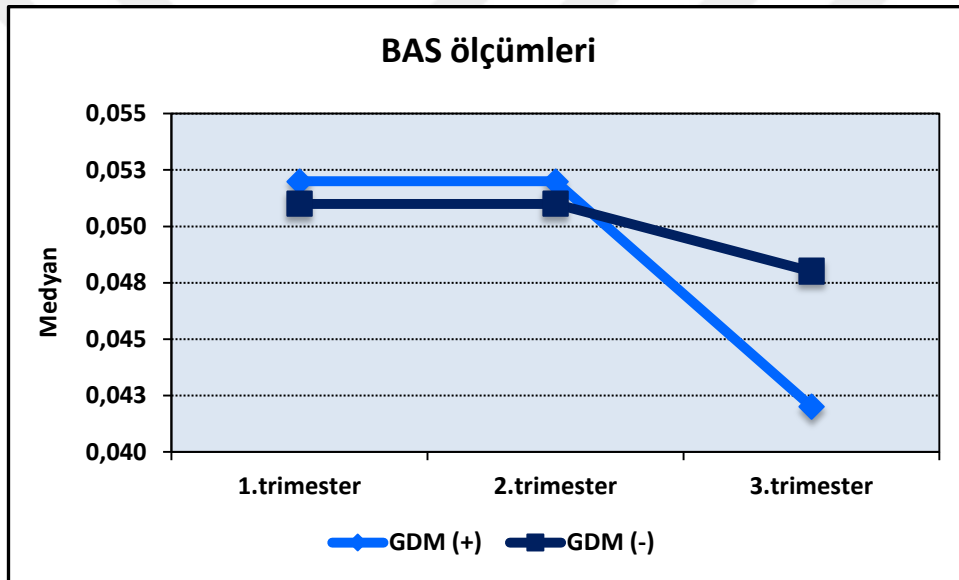
Gruplara göre olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester BAS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester BAS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0.001; *p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester BAS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (*p*>0.05). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester ve 2.trimestere göre 3.trimester BAS ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *p*=0.001; *p*=0.001; *p*<0.01).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester BAS ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester BAS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester BAS ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.025$; $p<0.05$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester BAS ölçümlerindeki düşüşün, GDM görülmeyen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.036$; $p<0.05$).

Şekil 20: Gruplara göre takiplerdeki BAS ölçümlerinin dağılımı



Tablo 22: Gruplara Göre Takiplerdeki PLR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PLR ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal (n=225)	grup ^b p
1.trimester	Min/Mak (Medyan)	48,3/ 2767,4 (118,8)	41,1/ 547 (128)	0,011*
	Ort±Ss	149,27±222,56	140,05±61,14	

2.trimester	<i>Min/Mak</i>	57,5/ 392 (117,5)	44,6/ 1079,1 (124,1)	0,033*
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	123,89±40,03	146,20±107,65	
3.trimester	<i>Min/Mak</i>	42,6/ 1197,2 (117,7)	19,5/ 1253 (114,5)	0,306
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	131,17±106,57	136,89±137,96	
	^e <i>p</i>	0,251	0,001**	

Grup içi karşılaştırmalar; ^fp

<i>1.trimester - 2.trimester</i>	0,933	0,243	
<i>1.trimester - 3.trimester</i>	0,468	0,001**	
<i>2.trimester - 3.trimester</i>	1,000	0,001**	
1.trimester - 3.trimester	<i>Min/Mak</i>	-2667,4/ 1056,5 (- 296,5/ 1071,3 (-	0,002**
değişim	<i>(Medyan)</i>	4,3)	16,1)
	<i>Ort±Ss</i>	-18,11±246,17	-3,16±140,59

^bMann Whitney U Test

^eFriedman Test

^fBonferroni Dunn Test

***p*<0.01

**p*<0.05

Gruplara göre olguların 1.trimester PLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.011; *p*<0.05); GDM görülen grubun 1.trimester NLR medyan ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

Gruplara göre olguların 2.trimester PLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.033; *p*<0.05); GDM görülen grubun 2.trimester PLR medyan ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

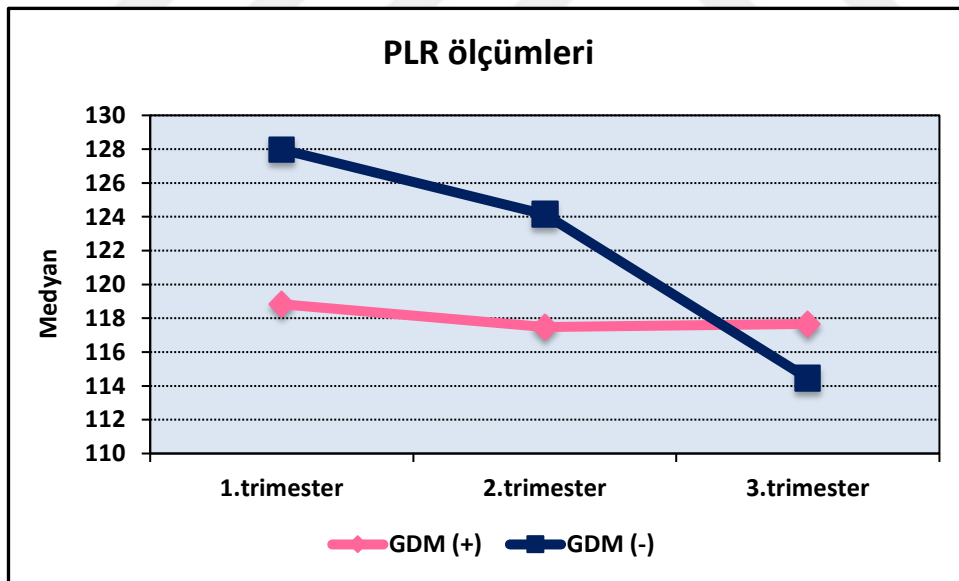
Gruplara göre olguların 3.trimester PLR ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PLR ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester PLR ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester PLR ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 1.trimestere ve 2.trimester göre 3.trimester PLR ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$).

GDM görülen olguların 1.trimestere göre 3.trimester PLR ölçümlerindeki düşüşün (*medyan değerlere göre*), GDM görülmeyen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$).

Şekil 21: Gruplara göre takiplerdeki PLR ölçümlerinin dağılımı



Tablo 23: Gruplara Göre Takiplerdeki NLR Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

NLR ölçümleri		GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)	^b p
1.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	1,1/ 118,6 (3)	1,1/ 24,7 (3,2)	0,018*
	<i>Ort±Ss</i>	4,06±8,32	3,69±2,20	
2.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	1,7/ 14,4 (3,7)	1,5/ 46,8 (3,7)	0,390
	<i>Ort±Ss</i>	3,93±1,50	4,56±3,93	
3.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	1,6/ 54,5 (3,6)	1,3/ 42,6 (3,6)	0,384
	<i>Ort±Ss</i>	4,22±4,02	4,57±4,43	
^e p		0,001**	0,001**	
Grup içi karşılaştırmalar; ^fp				
<i>1.trimester - 2.trimester</i>		0,001**	0,001**	
<i>1.trimester - 3.trimester</i>		0,001**	0,001**	
<i>2.trimester - 3.trimester</i>		0,760	0,220	
1.trimester	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-114,8/ 51,7	-13,9/ 40,2 (0,4)	0,261
3.trimester		(0,6)		
değişim	<i>Ort±Ss</i>	0,16±9,26	0,89±4,61	

^bMann Whitney U Test^eFriedman Test^fBonferroni Dunn Test

**p<0.01

*p<0.05

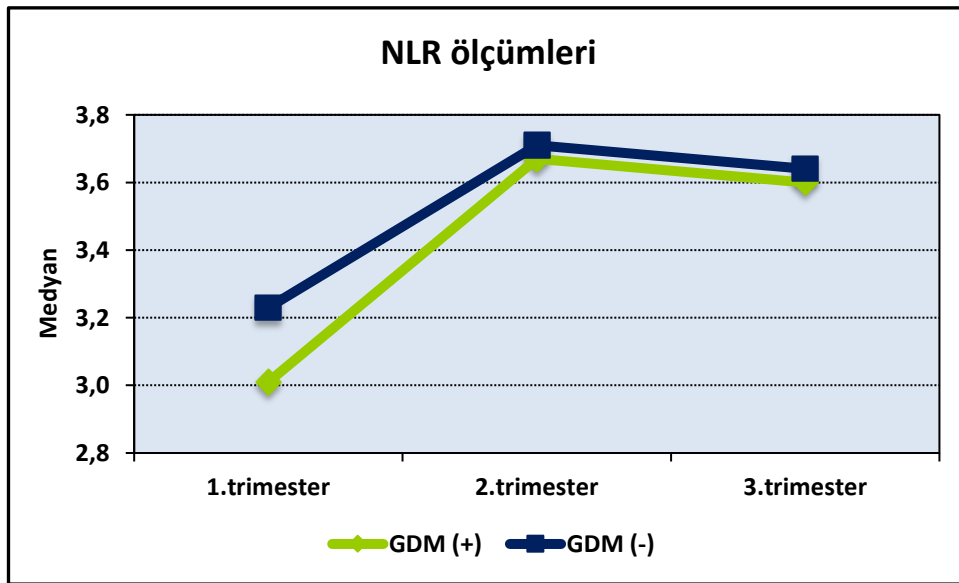
Gruplara göre olguların 1.trimester NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.018$; $p<0.05$); GDM görülen grubun 1.trimester NLR medyan ölçümleri, GDM görülmeyen gruptan daha düşüktür.

Gruplara göre olguların 2.trimester ve 3.trimester NLR ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

GDM görülen olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester NLR ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester NLR ölçümlerindeki artış (*medyanlara göre*) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester NLR ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

GDM görülmeyen (normal grup) olguların 1.trimester, 2.trimester ve 3.trimester NLR ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; 1.trimestere göre 2.trimester ve 3.trimester NLR ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Olguların 2.trimestere göre 3.trimester NLR ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olguların 1.trimestere göre 3.trimester NLR ölçümlerindeki değişim, GDM görülme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Şekil 22: Gruplara göre takiplerdeki NLR ölçümlerinin dağılımı



Gruplara Göre PLR ve NLR Ölçümleri İçin Cut off Noktası Belirleme

GDM görülen ve görülmeyen olguların 1.trimester PLR ve NLR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p<0.05$) ve GDM görülen olguların PLR ve NLR ölçümleri düşük bulunmuştu (Tablo 17-18).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak 1.trimester PLR ve NLR ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. GDM varlığına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 24: GDM Varlığına Göre PLR ve NLR Ölçümleri İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan			ROC Curve			<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	95% Confidence Interval		
PLR	≤ 109.71	42,04	71,11	59,38	54,98	0,569	0,516-0,622	0,011*
NLR	≤ 2.78	42,92	68,00	57,40	54,26	0,564	0,511-0,617	0,018*

* $p<0.05$

Tablo 25 : GDM Varlığı ile PLR ve NLR Ölçümleri (Kesme Değerleri) İlişkisi

	GDM hasta grubu (n=226)	Normal grup (n=225)		<i>p</i>
		n	%	
PLR	> 109.71	131	58,0	0,004**
	≤ 109.71	95	42,0	
NLR	> 2.78	129	57,1	0,017*
	≤ 2.78	97	42,9	

Pearson Ki-kare Test

** $p<0.01$

* $p<0.05$

GDM varlığına göre PLR için cut off belirleme

Gruplara göre PLR için cut off noktası 109.71 ve altı olarak saptanmıştır. PLR ölçümünün 109.71 kesme değeri için; duyarlılık %42.04, özgüllük %71.11, pozitif kestirim

değeri %59.38, negatif kestirim değeri %54.98 ve doğruluk %56.54'dür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %56.9 standart hatası %2.7 olarak saptanmıştır (Tablo 19).

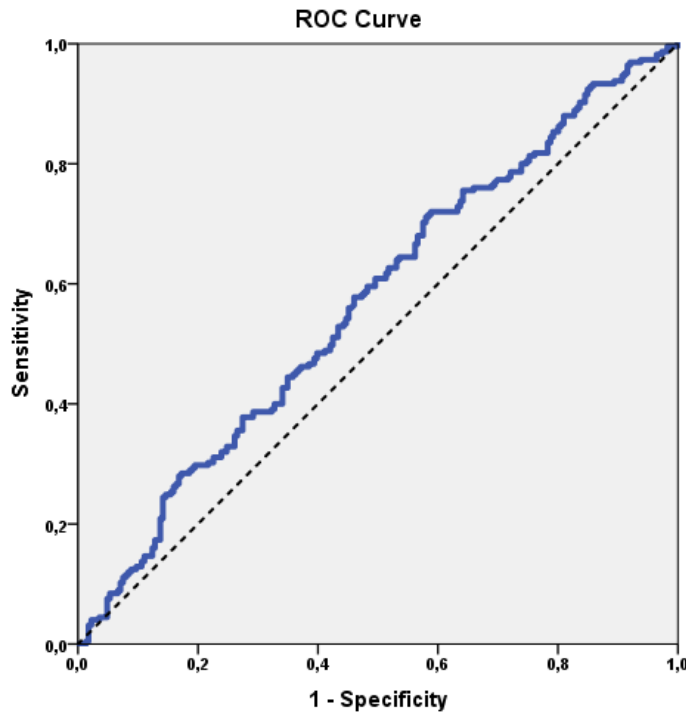
GDM varlığı ile PLR düzeyinin 109.71 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.004$; $p<0.01$). PLR düzeyi 109.71 ve altı olan olgularda GDM riski 1.785 kat fazladır. PLR için ODDS oranı 1.785 (%95 CI: 1.207-2.639)'dir (Tablo 19a).

GDM varlığına göre NLR için cut off belirleme

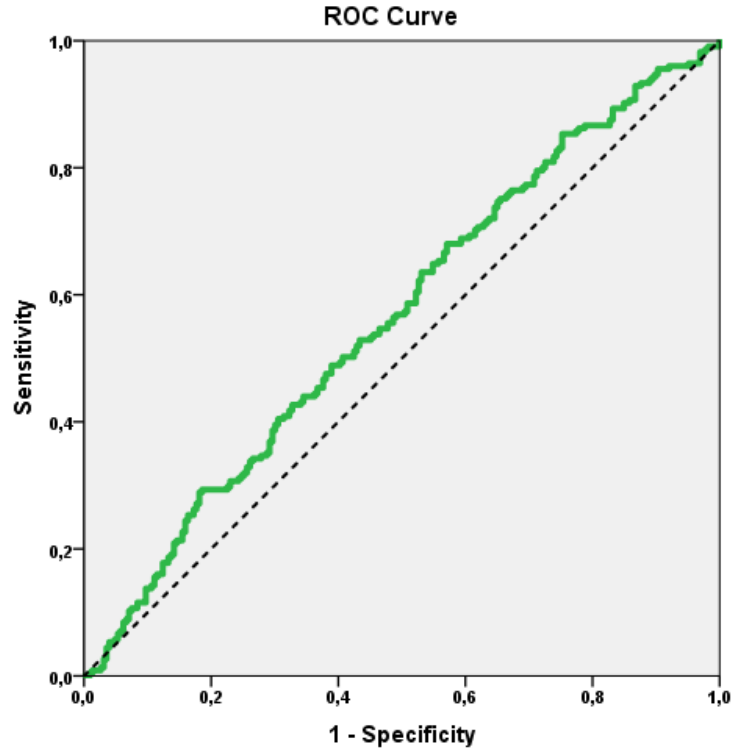
Gruplara göre NLR için cut off noktası 2.78 ve altı olarak saptanmıştır. NLR ölçümünün 2.78 kesme değeri için; duyarlılık %42.92, özgüllük %68.00, pozitif kestirim değeri %57.40, negatif kestirim değeri %54.26 ve doğruluk %55.43'dür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %56.4 standart hatası %2.7 olarak saptanmıştır (Tablo 19).

GDM varlığı ile NLR düzeyinin 2.78 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.017$; $p<0.05$). NLR düzeyi 2.78 ve altı olan olgularda GDM riski 1.598 kat fazladır. NLR için ODDS oranı 1.598 (%95 CI: 1.088-2.347)'dir (Tablo 19a).

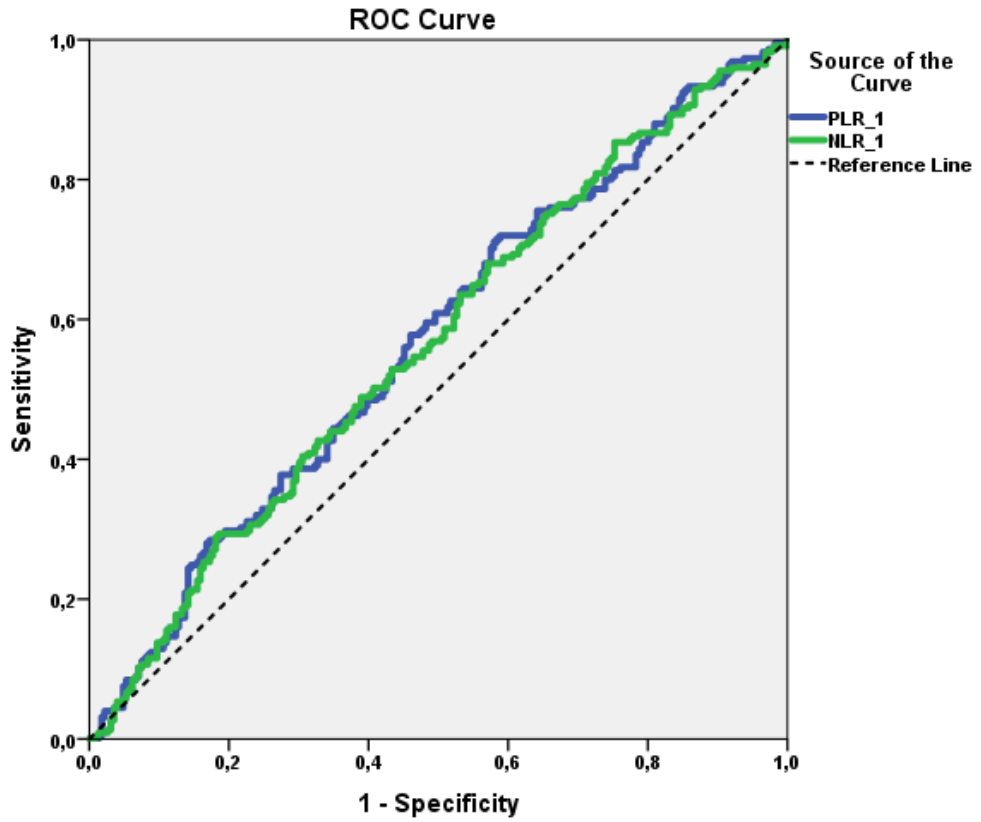
Şekil 23: GDM varlığına göre PLR düzeylerine ilişkin ROC eğrisi



Şekil 24: GDM varlığına göre NLR düzeylerine ilişkin ROC eğrisi



Şekil 25: GDM varlığına göre PLR ve NLR düzeylerine ilişkin ROC eğrisi



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, gebede rutin bakılan hemogram ve tiroid fonksiyon testlerinin GDM tanısı için istatistiksel anlamlılığı araştırıldı. GDM tanısı alan gebelerin oluşturduğu 1.grup ile normal sağlıklı gebelerden oluşan 2. grup karşılaştırıldığında, yaşlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). GDM' li grubun yaşları, diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Yılmaz ve ark.'nın (12) yaptığı benzer bir çalışmada iki grup arasında yaş için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,27$). Buna karşın bizim çalışmamızda olduğu gibi ileri maternal yaş ile GDM arasında beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki literatürde başka çalışmalarda da gösterilmiştir. (11,24)

Bu çalışmada TFT değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ($p>0,05$). Benzer şekilde literatürde yakın zamanlı yapılan başka çalışmalarda da GDM ile TFT değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (185). Ancak, Gorar ve ark.'nın 2016'da yaptığı çalışmada (11), GDM' li grupta, normal gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p<0,001$). Buna göre GDM' li grupta daha düşük sT3 ve yüksek TSH değerleri izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada izole maternal hipotiroidizm ve klinik hipotiroidizm GDM ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda her iki grup gebenin üç trimesterdeki hemogram parametreleri ile GDM ilişkisi açısından istatistiksel anlamlılık araştırıldı. Bunun sonucunda Hgb ve Hct ölçümleri için her üç trimesterde de anlamlı farklılık saptandı ($p:0,001$). Her üç trimesterde de GDM'li grubun Hgb ve Hct ölçümleri diğer gruptan yüksek izlendi. İstatistiksel anlamlılık en yüksek 2. Trimesterde bulundu.

Çalışmamızda, iki grup için her üç trimester için de RBC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ancak Yılmaz ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında (184) GDM'li grupta RBC değeri, diğer gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (12).

Çalışmamızda, her iki grubun, her üç trimesterdeki MCH değerleri karşılaştırıldığında, her üç trimesterde de GDM'li grubun MCH'si diğer gruptan yüksek izlendi. İstatistiksel anlamlılık 2. ve 3. Trimesterde; 1.trimestere göre daha yüksek bulundu ($p:0,005$; $p:0,001$; $p:0,001$). Çalışmamızda MCV değeri incelenmesinde ise 1.trimesterde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi; 2. ve 3. Trimesterde anlamlı

farklılık saptandı, 2.ve 3.trimesterde GDM'li grupta MCV değerleri daha yüksek bulundu. Gorar ve ark.'nın çalışmasında (11) MCV ile GDM ilişkisiz bulunmuştur.

Çalışmamızda her üç trimesterde de gruplar arasında RDW değeri için anlamlılık saptanmadı. Ancak Yılmaz ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında (12) GDM'li grupta RDW değeri anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0.015) (12).

Çalışmamızda, trombosit parametreleri (PLT, PCT, MPV, PDW), iki grup arasında karşılaştırıldı. PLT, PCT, MPV, PDW değerlerinin her üç trimester için de anlamlı farklılık göstermediği görüldü (p>0,005). Ancak yapılan başka birkaç çalışmada plateletlerin GDM ile ilişkisi gösterilmiştir. Sahbaz ve ark.'nın çalışmasında (24) PLT, PCT, MPV ve PDW değerleri GDM'li grupta anlamlı yüksek bulunmuş, ancak sensitivitesi ve spesifitesi diğerlerinden daha yüksek olarak PCT gösterilmiştir (24). PCT (Plateletokrit) hesabı $PLT \times MPV / 10000$ şeklinde yapılır, ancak son dönemde pek çok laboratuvarın hemogram parametreleri arasında yer almaktadır. Sahbaz ve ark.'nın (24) çalışmasında GDM'li grupta MPV anlamlı yüksek saptanmışken, Gorar ve ark.'nın çalışmasında (11) GDM'li grupta MPV anlamlı düşük saptanmıştır. Erdogan ve ark.'nın 2014' deki çalışmasında (186) ise MPV ile GDM arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Gorar ve ark.'nın 2017' deki çalışmasında (11) GDM'li grupta PLT değeri anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, iki grup gebenin, her üç trimesterdeki WBC değerleri karşılaştırıldığında, 1.ve 2. trimesterde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmezken, sadece 3. Trimesterde anlamlı farklılık gösterilmiştir (p:0.001), GDM'li grubun 3.trimester ölçümleri diğer gruba göre düşük saptanmıştır. Yılmaz ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında (12) GDM'li grup WBC değeri anlamlı yüksek bulunmuştur. Demirtaş ve ark.'nın 2015' deki çalışmasında da GDM grubunda WBC anlamlı yüksek tespit edilmiştir (177).

Çalışmamızda gruplar arasında Nötrofil sayısı değerlendirildiğinde, 1.ve 2.trimesterde anlamlı farklılık saptanmadı; ancak 3.trimesterde anlamlı bulundu ve GDM'li grupta Nötrofil değerleri diğer gruptan daha düşüktü ancak Yılmaz ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında (12) GDM'li grupta Nötrofil anlamlı yüksek saptanmıştır. Gorar ve ark.'nın çalışmasında (11) ise GDM ile nötrofil değeri arasında ilişki bulunmamıştır.

Vokalova ve ark'nın 2018'deki çalışmasında, GDM'li gebelerde aşırı nötrofil cevabının preeklampsi gelişimi ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (26). Ayrıca WBC ve nötrofil değerleri ile EFW arasında negatif korelasyon olduğu bildiren çalışmalar vardır. (11, 187)

Çalışmamızda, iki grup gebenin, her üç trimesterdeki Lenfosit değerleri karşılaştırıldığında, her üç trimesterde de anlamlı farklılık saptandı. Her üç trimesterde de GDM'li grubun Lenfosit sayısı diğer gruptan yüksek izlendi. İstatistiksel anlamlılık en yüksek 1.trimesterde (p:0.001) bulundu. Yılmaz ve ark' nın 2017'deki çalışmasında da GDM'lilerde lenfosit sayısı anlamlı yüksek saptanmıştır (12). Ancak Gorar ve ark.'nın çalışmasında GDM ile lenfosit değeri arasında ilişki bulunmamıştır (11).

Gorar ve ark.'nın yaptığı çalışmada GDM'li olan ve sağlıklı olan olmak üzere oluşturulan her iki gruptaki gebelerden 24-28. Gebelik haftasında ve lohusalık döneminde olmak üzere 2 kez kan alınmış ve her iki seferde alınan hemogram parametreleri karşılaştırıldığında lenfositte düşüş izlenirken, nötrofil değerinde yükselme izlenmiş (11).

Çalışmamızda her üç trimesterde de gruplar arasında Eozinofil ve Bazofil değeri için anlamlı farklılık saptanmadı.

PLR ve NLR, inflamasyon tahmininde faydalı birer parametre olarak değerlendirilebileceği söylenen orantısal değerlerdir. (179, 180, 188, 189). Çalışmamızda, iki grup gebenin, her üç trimesterdeki PLR değerleri karşılaştırıldığında, 1.ve 2. Trimesterde anlamlı farklılık saptandı, 1.trimesterdeki anlamlılık daha yüksekti (p:0,011). 3.trimesterde ise anlamlı farklılık saptanmadı. NLR değerleri karşılaştırıldığında 1.trimesterde anlamlı fark bulundu (p:0.018), ancak 2.ve 3.trimesterde anlamlı farklılık saptanmadı. NLR ve PLR değerlerinden birinci trimesterde daha anlamlı olan ise PLR şeklinde bulundu.

Çalışmamızda GDM görülen ve görülmeyen olguların 1.trimester PLR ve NLR ölçümleri istatistiksel anlamlı saptanmış ve GDM'lilerde PLR ve NLR ölçümleri diğer grupba göre daha düşük bulunmuştur. Bu anlamlılıktan yola çıkarak 1.trimester PLR ve NLR ölçümleri için ROC analizi ile cut off noktası hesaplanması yapıldı. GDM'li grupta PLR için cut off noktası 109,71 ve altı olarak saptandı, yani PLR değeri 109,71

ve altı olan olgularda, GDM riskinin 1,785 kat fazla olacağı sonucuna varıldı. Benzer şekilde GDM'li grupta NLR için cut off noktası 2,78 ve altı olarak saptandı, yani NLR değeri 2,78 ve altı olan olgularda, GDM riskinin 1,598 kat fazla olacağı sonucuna varıldı. Sahbaz ve ark'nın çalışmasında (24) NLR için cut off değeri 2,93 ve altı olarak bulunmuştur.

Sahbaz ve ark'nın çalışmasında (24) da bizim çalışmamızdaki gibi PLR ve NLR değerleri için GDM lehine anlamlı farklılık bulunmuştur ve PLR, bizim çalışmamızdaki gibi NLR'ye göre daha anlamlı saptanmıştır (24). Demirtaş ve ark'nın 2015' deki çalışmasında (177) da NLR ve PLR, GDM grubunda anlamlı bulunmuştur. Yine bu çalışmada diyabetiklerde özellikle nefropati gelişenlerde NLR ve PLR'nin anlamlı düşük olduğundan söz edilmiştir. Ancak Yılmaz ve ark.'nın 2017'deki çalışmasında (186) GDM'li ve sağlıklı gruplar ile PLR ve NLR karşılaştırılmış ancak gruplar arası NLR ve PLR için anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Sonuç olarak; Hemogram ve tiroid fonksiyon testleri rutinde polikliniğe başvuran tüm gebelere bakılmakta olan testlerdir. Hemogram hızlı, kolay ve neredeyse tüm sağlık kuruluşlarında yapılabilmektedir. Bu testlerin erken gebelikte GDM'yi tahmin etmek için kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Çalışmamızda, gebeliğin özellikle erken dönemlerinde GDM'yi tahmin etmek için Hemogram ve TFT parametrelerinin anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda daha yol gösterici olması amaçlanarak her üç trimester Hemogramı da değerlendirmeye alındı. 1.trimesterde GDM için anlamlı yüksek bulunan Hgb, Hct, Lenfosit; anlamlı düşük bulunan PLR ve NLR değerleri dikkat çekti. Birinci trimesterde PLR değerinin 109,71 ve altında olmasının ; NLR değerinin ise 2,78 ve altında olmasının GDM için anlamlı olabileceği sonucuna varıldı. Ayrıca benzer diğer literatürlerde de PLR ve NLR değerlerinin GDM'li grupta anlamlı saptandığı görülmüştür (24,177,179,180,188,189).

Bu çalışma ile ilgili literatürler tarandığında, benzer çalışmaların da ağırlıklı retrospektif olduğu ve çalışmaya dahil edilen olgu sayısının yeterli olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamız, benzer literatürlere göre daha çok sayıda olgu içermektedir. Ayrıca bu çalışmalardan farklı olarak, her üç trimesterdeki hemogram parametreleri çalışmamızda değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızın retrospektif bir

Çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca bu konuda literatürdeki kanıtlar hala tartışmalıdır. Bunun için, konuyla ilgili, daha çok sayıda olgu içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. ÖZET

Amaç

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) hem annede, hem de fetüste önemli komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın mümkün olduğunca erken tespit edilerek gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması ve gerekirse uygun tedavinin başlanması gereklidir. Tanı koymada oral glikoz tolerans testine alternatif olarak daha çabuk uygulanan, zahmetsiz, ucuz ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, gebelerde rutin çalışılan, tiroit fonksiyon testleri (TFT) ve hemogram testi parametreleri ile GDM arasındaki ilişkinin araştırılması ve bu laboratuvar testlerinin GDM' u tahmin gücü açısından istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını bulmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez ve Doğumevi Kampüslerindeki Kadın Hastalıkları ve Doğum Poliklinikleri' nde 2017-2019 yılları arasında takip edilen 451 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, kilo, gravida, parite durumları ve etnik kökenleri açısından herhangi bir seçim yapılmadı. Grup 1: 75 gr veya 100 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı alan ancak kronik endokrin veya metabolik herhangi bir başka hastalık tanısı olmayan hastalar (n=226). Grup 2: 75 gr veya 100 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı ekarte edilen herhangi bir ek hastalık ve risk faktörü olmayan sağlıklı gebeler (n=225). Gebelerin, TSH, sT3, sT4 değerleri; birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki hemogram parametre değerleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Her iki grup karşılaştırıldığında GDM' li grubun yaşları, diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur (p=0,001). TFT değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p>0,05).

her iki grubun, her üç trimesterdeki hemogram parametrelerinden Hgb ve Hct ölçümleri, MCH değerleri, diğer gruptan yüksek izlenirken (p:0.001), RBC ve RDW değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p>0,05).

MCV değeri karşılaştırıldığında 1.trimesterde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmezken, 2.ve 3.trimesterde GDM'li grupta MCV değerleri daha yüksek bulundu(p:0.001).

Trombosit parametrelerinden PLT, PCT, MPV, PDW değerlerinin iki grup arasında her üç trimester için de anlamlı farklılık göstermediği görüldü(p>0,005).

WBC değerleri karşılaştırıldığında, 1.ve 2. trimesterde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmezken, sadece 3. Trimesterde anlamlı düşük olduğu bulundu (p:0.001) Gruplar arasında Nötrofil sayısında 1. ve 2. trimesterde anlamlı farklılık saptanmazken, 3. trimesterde GDM'li grupta Nötrofil değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Her üç trimesterdeki Lenfosit değerleri karşılaştırıldığında, GDM'li grubun Lenfosit sayısı her üç trimesterde diğer gruptan yüksek izlenirken(p:0.001) gruplar arasında Eozinofil ve Bazofil değeri için anlamlı farklılık saptanmadı.

Her üç trimesterdeki PLR değerleri karşılaştırıldığında, 1.ve 2. Trimesterde anlamlı farklılık saptandı, 1.trimesterdeki anlamlılık daha yüksekti (p:0,011). 3.trimesterde ise anlamlı farklılık saptanmadı. NLR değerleri karşılaştırıldığında 1.trimesterde anlamlı fark bulundu (p:0.018), ancak 2.ve 3.trimesterde anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci trimesterde PLR değerinin NLR değerine göre daha anlamlı olduğu bulundu.

1.trimester PLR ve NLR ölçümleri için ROC analizi yapıldığında PLR değeri 109,71 ve altı olan olgularda, GDM riskinin 1,785 kat daha fazla olacağı ve NLR değerinin 2,78 ve altı olan olgularda, GDM riskinin 1,598 kat fazla olacağı sonucuna varıldı.

Sonuç

Hemogram testi hızlı, kolay ve neredeyse tüm sağlık kuruluşlarında rutinde polikliniğe başvuran tüm gebelere yapılabilmektedir. Hemogram parametrelerinin erken dönemde GDM tahmininde kullanılması birçok maternal ve fetal komplikasyonu önleyebilir. Bu konuda daha çok sayıda olgu içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Gestasyonel diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon testleri, hemogram, platelet, PLR, NLR



7.ABSTRACT

Objective

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a disease that can cause significant complications in both mother and fetus. Therefore, it is necessary to detect the disease as early as possible and to make necessary lifestyle changes and to initiate appropriate treatment if necessary. Studies are underway to develop effortless, inexpensive and reliable methods that can be applied more quickly as an alternative to oral glucose tolerance test in diagnosis. In this study, we aimed to investigate the relationship between thyroid function tests (TFT), hemogram test parameters and GDM, and to determine whether these laboratory tests were statistically significant in predicting GDM.

Materials and Methods

451 pregnant women followed up between 2017-2019 were included in the study at Gynecology and Obstetrics Polyclinics in Central and Maternity Campuses of Sakarya University Training and Research Hospital. No selection was made on age, weight, gravida, parity and ethnic origin of the patients. Group 1: Patients diagnosed with GDM according to 75 g or 100 g OGTT results but not diagnosed with chronic endocrine or metabolic diseases (n = 226). Group 2: Healthy pregnant women without any additional disease and risk factors excluded from the diagnosis of gestational diabetes by 75 g or 100 g OGTT (n = 225). TSH, fT3, fT4 values of pregnant women; First, second and third trimester hemogram parameters were compared retrospectively.

Findings:

When both groups were compared, it was found that the age of GDM group was higher than the other group (p = 0.001). There was no statistically significant difference between the groups in terms of TFT values (p> 0.05).

While Hgb and Hct measurements, MCH values of both groups were higher than the other groups (p: 0.001), it was found that there was no statistically significant difference between RBC and RDW values (p> 0.05).

When the MCV values were compared, no statistically significant difference was observed in the first trimester, but in the second and third trimester the MCV values were higher in the GDM group (p: 0.001).

PLT, PCT, MPV, PDW values of platelet parameters did not differ significantly between the two groups for all three trimesters (p> 0.005).

When WBC values were compared, while there was no significant difference between the two groups in the first and second trimesters, it was found to be significantly lower only in the 3rd trimester (p: 0.001). while Neutrophil counts were not significantly different between the groups in the first and second trimesters, Neutrophil values were significantly lower in GDM group in the third trimester.

When the lymphocyte values of all three trimesters were compared, while the lymphocyte count of the GDM group was higher than the other group in all trimesters (p: 0.001), it was found that there was no significant difference between groups for Eosinophil and Basophil values.

When the PLR values of all three trimesters were compared, significant differences were found in the 1st and 2nd trimesters, and the significance was higher in the 1st trimester (p: 0.011). There was no significant difference in the third trimester. When NLR values were compared, a significant difference was found in the first trimester (p: 0.018), but no significant difference was found in the second and third trimesters. In the first trimester, PLR was found to be more significant than NLR.

When ROC analysis made for 1.trimester PLR and NLR measurements, it was concluded that in cases with PLR of 109.71 and less, GDM risk would be 1,785 times higher and in cases with NLR value of 2.78 and less, GDM risk would be 1,598 times higher.

Conclusion:

Hemogram test can be performed quickly, easily and for all pregnant women who apply to outpatient clinic in almost all health institutions. The use of hemogram parameters to predict GDM in the early period may prevent many maternal and fetal

complications. Randomized controlled studies involving more cases on this subject are needed.

Keywords:

Gestational diabetes mellitus, thyroid function tests, hemogram, platelet, PLR, NLR



KAYNAKLAR

- 1) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:251-60.
- 2) Gestasyonel diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-64).
- 3) Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. Evidence report/technology assessment. *2012(210):1-327*.
- 4) Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018.
- 5) Practice Bulletin No. 180 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(1):244-6.
- 6) Aktun HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(1):25-9.
- 7) Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;
- 8) <http://www.tjod.org.blog/gebelikte-seker-yukleme-testi/>
- 9) Ahmet Sahbaz, Humeyra Cicekler, Oner Aynioglu, Hatice Isik & Ulku Ozmen (2016): Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, DOI: 10.3109/01443615.2015.1110127
- 10) Demirtaş L. ve ark, *Int J Clin Exp Med* July 2015;8(7):11420-11427

- 11) Gorar S. ve ark., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 43(5), 848–854. doi:10.1111/jog.13280
- 12) Yılmaz V. ve ark, Gynecol Obstet Reprod Med 2017;23(2):65-69
- 13) Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol 2012; 119: 983 –988.
- 14) Guzman-Gutierrez E, Veas C, Leiva A, Escudero C, Sobrevia L. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes? Front Pharmacol 2014; 5: 136.
- 15) Oguza A, Tuzun D, Sahin M et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 792 –795.
- 16) Fatima SS, Rehman R, Butt Z et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 2166 –2170.
- 17) Ahmet S, Humeysra C, Oner A, Hatice I, Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. Journal of obstetrics and gynaecology 2016; 36:5, 589-593
- 18) Duncan BB, Schmidt MI. 2006. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics 8:7–17
- 19) Hummasti S, Hotamisligil GS. 2010. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. Circulation Research 107:579–591.
- 20) Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, et al. 2013. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. Diabetology and Metabolic Syndrome 5:31 27.

- 21) Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* 2010; 118(5): 315-32.
- 22) Dandona P, Ghanim H, Bandyopadhyay A et al. Insulin suppresses endotoxin-induced oxidative, nitrosative, and inflammatory stress in humans. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2416-23.
- 23) Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, et al. Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α/γ agonist aleglitazar in attenuating TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes. *Pharmacol Res* 2016; 107: 125-36.
- 24) AhmetS, HumeyraC, OnerA, HaticelI, Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and gynaecology* 2016; 36:5, 589-593
- 25) Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):4905-8.)
- 26) Vokalova ve ark. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 542. Published 2018 Sep
- 27) Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *American family physician.* 2009;80(1):57-62.
- 28) Coustan, D. R. "Gestational diabetes mellitus." 2013 *Clin Chem* 59(9): 1310-1321.
- 29) Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol* 1995;79:709-42.
- 30) Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*, Kişnişçi HA, Gökşin E edit. Ankara 1996 sayfa: 368-372.
- 31) Jackson, W. P. "Studies in pre-diabetes." 1952 *Br Med J* 2(4786): 690696.
- 32) Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 49, Sayı: 1, 2015 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 49, Number 1, 2015

- 33) Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. The Endocrine Secrets. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers2004:1-61.
- 34) Catalano P. Longitudinal Changes in İnsulin Release And İnsulin Rezistance İnon - Obese Pregnant Women. Am J obstet Gynecol 1991; 165:1667.
- 35) Lain KY., Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology2007; 50(4):938-948.
- 36) Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds.) Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th.Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies2003:326-337.
- 37) Bağrıacık N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Perinatoloji Dergisi 1993;1:63-69
- 38) Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds.) Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th.Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies2003:326-337
- 39) Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. Diyabet Bilimi Dergisi (eds.H.Hatemi, T.Yılmaz, A.Oğuz) Cilt 6.Sayı 6. Kasım2008,s:208-18.
- 40) Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company2004;1023-1061
- 41) Schwartz R, Teramo KA. Effects of Diabetic Pregnancy On The Fetus And Newborn. Semin Perinatol 2000;24:120-135.
- 42) Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, KasperDL, et al, Harrison's Principles of Internal Medicine. 17thEdition, McGraw-Hill Companies, 2008;2275-2304.
- 43) The Diabetes Control an Complications Trial Research Group. Pregnancy Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-1353.

- 44) Catalano P, Huston, L, Amini, S.B., and Kalhan, S.C. Longitudinal Changes in Glucose Metabolism During Pregnancy in Obese Women With Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180:903-916.
- 45) Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004; 1023-1061.
- 46) Catalano P.M, Buchanan T.A. Metabolic Changes During Normal and Diabetic Pregnancies. In: Reece A, Coustan D.R, Gabbe S.G (eds). *Diabetes in Women Adolescence, Pregnancy and Menopause Third Edition*. Lipincott Williams & Wilkins 2004; pp:129-145
- 47) Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1:63-69
- 48) <https://www.slideshare.net/ProfDilekYavuz/gestasyoneldiyabet/>
- 49) Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *Qjm* 2006; 99(9): 565-579.
- 50) Wang Y, Zhong J, Zhang X, et al. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016.
- 51) Burtis CA, Ashwood ER, Brunz DE. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. 1091 pp.
- 52) Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug discov* 2014; 13(6): 465-76.
- 53) Rivas T, Lauro M, Grimes C, et al. Probing the Inflammatory Response Behind Diabetes and Obesity via the Biochemical Characterization of NOD1, an Innate Immune Receptor. *The FASEB Journal* 2015; 29: 559.40.
- 54) Şentürk N. Kütanöz inflamasyon. *TURKDERM* 2013; 47(1): 28-36.
- 55) Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2002; 16(2): 217-26, 29; discussion 30-2.

- 56) Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 105(2): 141-50.
- 57) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(7): 1793.
- 58) Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5(9): 3757-78.
- 59) Ozbayer C. Ve ark., *Tıp Fakültesi Klinikleri Cilt 1 Sayı 2*, Temmuz 2018; 27-36
- 60) Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-11.
- 61) Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E et al. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2005; 25(5): 636-41.
- 62) Hancı T, Türkön H, Aydoğdu AÇ et al. Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (HSCRp) ve Obezite İlişkisi. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 2012; 10: 1-7.
- 63) Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 29-35.
- 64) Chadt A, Scherneck S, Joost H-G et al. Molecular links between obesity and diabetes: “Diabesity”. *Endocrinology Online Book*. Available at: <http://www.endotext.org/obesity/obesity11/obesityframe11.htm>
- 65) Kılıçlı F., *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2015;3(3):30-5
- 66) Toprak E. Ve ark. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017 Sep; 18(3): 122–126
- 67) American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 2011 jan, 34, supplement 1, 11-61

- 68) Dinççağ N, S. Salman, S. Gedik, Y. Tütüncü, E. Özer, K. Karşıdağ, İ. Satman. Risks on gestational diabetes. A-306-0015-00551. 6th International Symposium on Diabetes & Pregnancy, March 24-26 2011 Salzburg-Austria.
- 69) Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et al. Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. Evidence Report/Technology Assessment 2012;12:-E021.
- 70) Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004;15:733.
- 71) National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(2 Pt 1):358-69.
- 72) ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(2):e49-e64.
- 73) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
- 74) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-s2
- 75) Lowe, L. P., et al. "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes." *2012 diabetes care* 35(3): 574-580
- 76) Froslië KF, Roislien J, Laake P, Henriksen T, Qvigstad E, Veierod M. "Categorisation of continuous exposure variables revisited. A response to the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study" . *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:103 (5).
- 77) Coustan, D. R., et al. "The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus." *2010 Am J Obstet Gynecol* 202(6): 654.
- 78) Mishra S, Rao CR, Shetty A. "Trends in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus." *Scientifica (Cairo)*. Volume 2016, Article ID 5489015, 7 pages.

- 79) Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. "HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus." *Prim Care Diabetes*. 2017 Feb;11(1):46-51.
- 80) Pettitt JD, Bennett PH, Knowler WC. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985; 34: 119–22.
- 81) Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 1982; 5: 24-37.
- 82) Cunningham FG. *Diabetes*. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill Companies 2001; 21: 567-618.
- 83) Powers CA. *Diabetes Mellitus*. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies 2008; 17: 2275-304.
- 84) Sarah A, Anne D. *Diabetes in pregnancy: health risks and management*. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.
- 85) Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111: 1152-1158.
- 86) Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 79-84.
- 87) Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-930
- 88) Rey E, Monier D, Lemonnier M. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcome. *Clin Inves Med* 1996; 19: 406-415.
- 89) Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational Diabetes And The Incidence Of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care* 2002;25: 1862-1868.
- 90) Thomas R. Moore. *Diabetes in pregnancy*. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004;1023-1061

- 91) Setji T.L, Brown A, Feinglos M. Gestational Diabetes Mellitus. Clin Diab 2005; 23:17-24.
- 92) Dinççağ N. Pregestasyonel diyabette tedavi yaklaşımı. Türk Diyabet Yıllığı 2004, s:61-66.
- 93) William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy İn: James R. Scott, Philip J.Disaia, (eds.) Danforth's obstetrics and gynecology. 7 th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Company 1997: 343-350.
- 94) Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. Postgrad Med J 2011; 87: 417-427.
- 95) Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk for birth defects. Pediatrics 2003; 111: 1152-1158.
- 96) Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 336: 714-717.
- 97) Zou HD, He MG. "Active screening and early intervention of diabetic retinopathy in community service." Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2016 Nov 11;52(11):801-804.
- 98) Yılmaz Ö, Dinççağ N, Gedik S, Ozel S, İdiz C, Turker F, Üzüm AK, Gül N, Yenidünya G, Satman İ. The risk of future glucose intolerance in women with history of gestational diabetes. 50th EASD Annual Meeting 14-18 Semp. 2014 Vienna, poster 1111.
- 99) Maassen JA, Biberoglu S, t'Hart LM, Bakker E, Knijff P. A case of a de novo A3243G mutation in mitochondrial DNA in a patient with diabetes and deafness. Arc Physiol Biochem 2002; 110: 186-188.
- 100) Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. Clin Res Rev 2008; 2: 227-234
- 101) Summary and Recommendations of The Fifth International Workshop-Conference On Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30 (2): 251-260.

- 102) Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011; 87: 417-427.
- 103) 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. *Annals of internal medicine*. 2013;159(2):123-9.
- 104) De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995; 333: 1237-1241.
- 105) Jovanovic L. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-111.
- 106) Butte, N. F. "Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus." 2000 *Am J Clin Nutr* 71(5 Suppl): 1256s-1261s.
- 107) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): 251–60.
- 108) Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with tic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1492–500.
- 109) Masood SN, Masood Y, Naim U, Razzak SA. Antenatal management of pregnancy complicated by diabetes. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016;66(9 Suppl 1):S69-73.
- 110) Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies:326-37,2003.

- 111) Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
- 112) Dinççağ N. Pregestasyonel diyabette tedavi yaklaşımı. *Türk Diyabet Yıllığı* 2004, s:61-66.
- 113) Ashwal, E. and M. Hod. "Gestational diabetes mellitus: Where are we now?" 2015 *Clin Chim Acta* 451(Pt A): 14-20.
- 114) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
- 115) Churchill JA. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 257-268.
- 116) Rizza T. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-916.
- 117) Jovanovic L, Druzin M, Peterson J. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subject. *Am J Med* 1981; 71: 921-928.
- 118) Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L. Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1980;302(16):886-92.
- 119) Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:175-8.
- 120) Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestationals diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 41
- 121) Hawdon JM. "Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them?" *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Feb;25(1):91-104.
- 122) Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational

diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h102.

123) <http://tmftp.org/webkontrol/uploads/files/GestasyonelDiyabetesMellitus.pdf>

124) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138.

125) Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004;1023-61.

126) 3. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-s43

127) Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(1):193-205.

128) Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;11:Cd012037.

129) Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):457.e1-9.

130) De Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011;25:65-76.

131) Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother, *Curr Diabetes Rep* 2012; 12: 4– 15.

132) Landon MB, Spong CY, Thom EA multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–48.

133) Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013; 59.9: 310-1321.

- 134) Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013;59:1310-21.
- 135) Raman P, Shepherd E, Dowswell T, Middleton P, Crowther CA. "Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 29;10. 93. Metzger, B. E., et al. "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes." 2008 *N Engl J Med* 358(19).
- 136) William N. Spellacy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy* In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology.* 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company: 343-50,1997.
- 137) Cutchie, W. A., et al. "Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes." 2006 *Diabet Med* 23(5): 460-468.
- 138) Metzger, B. E., et al. "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes." 2008 *N Engl J Med* 358(19).
- 139) Krishnaveni, G. V., et al. "Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy." 2005 *diabetes care* 28(12): 2919-2925.
- 140) Gillman, M. W., et al. "Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity." 2003 *Pediatrics* 111(3).
- 141) Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:125-61.
- 142) Benhalima, K., et al. "Screening and management of gestational diabetes." 2010 *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29(3): 339-349.
- 143) Malcolm, J. C., et al. "Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population." 2006 *Diabet Med* 23(5): 565-570.
- 144) Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. "ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus." *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2).

- 145) Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL, Divakar H. "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care." *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 3: S173-211.
- 146) American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus Care 2004; 27: 88-90.
- 147) American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin: Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
- 148) 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.
- 149) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 611-5
- 150) Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. "Timing of indicated late-preterm and early-term birth." *Obstet Gynecol.* 2011 Aug;118(2 Pt 1):323-33.
- 151) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Fetal macrosomia. ACOG Practice Bulletin No: 22, Washington DC 2000
- 152) Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery, *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1296–300.
- 153) Mitanchez, D. "Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications." *2010 Diabetes Metab* 36(6 Pt 2): 617-627.

- 154) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81-90
- 155) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122:406-16.
- 156) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International WorkshopConference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251-60.
- 157) Mathieu, I. P., et al. "Disparities in postpartum follow-up in women with gestational diabetes mellitus." *2014 Clin Diabetes* 32(4): 178-182.
- 158) Sibai, B. M., et al. "Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of MaternalFetal Medicine Units." *2000 Am J Obstet Gynecol* 182(2): 364-369.
- 159) Fong, D. S., et al. "Retinopathy in diabetes." *2004 diabetes care* 27 Suppl 1: S84-87.
- 160) ACOG Committee opinion no 435, Haziran 2009
- 161) Current. Diagnosis and Treatment Serisi. 11 baskı. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve pelvik enfeksiyonlar
- 162) www.uptodate.com Tracy I George . Automated hematology instrumentation.
- 163) Kaya.Z, *Dicle Medical Journal*, 2013; 40 (3): 521-528
- 164) Nording HM, Seizer P, Langer HF. 2015. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in Immunology* 6:98.
- 165) Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, et al. 2015. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomarkers in Medicine* 9:199–207

- 166) Cerit L., Assessment of indirect inflammatory markers in patients with myocardial bridging. 10.5830/CVJA-2016-080.
- 167) Paul Harrison & Alison H. Goodall. Studies on Mean Platelet Volume (MPV) – New Editorial Policy. 27:7, 605-606.
- 168) Ergenekon Karagoz, Asim Ulcay, Alpaslan Tanoglu, Muammer Kara, Vedat Turhan, Hakan Erdem, Oral Oncul and Levent Gorenek. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients
- 169) Selma Ates, MD, Hafize Oksuz, MD, Birsen Dogu, MD, Fulsen Bozkus, MD, Hasan Ucmak, MD, Fadime Yanıt, BSN. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? Saudi Med J 2015; Vol. 36 (10).
- 170) Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015
- 171) Ergenekon Karagöz. Can mean platelet volume be a novel predictive marker in patients with pelvic inflammatory disease? Wien Klin Wochenschr 2014; 126:817.
- 172) Adnan Incebiyik, Ahmet Seker, Mehmet Vural, Nese Gul Hilali, Aysun Camuzcuoglu, Hakan Camuzcuoglu. disease? Wien Klin Wochenschr 2014; 126:422–426.
- 173) Kerem Doğa Seçkin, Mehmet Fatih Karşlı, Burak Yücel, Burak Özköse, Doğukan Yıldırım, Berna Aslan Çetin, Halil Aslan. Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume; which one is More Predictive in the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease? Gynecol Obstet Reprod Med 2015;21:150-154.
- 174) Boyraz I, Koc B, Boyacı A, Tutoglu A, Sarman H, Ozkan H. 2014. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing

spondylitis that are treating with anti-TNF. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7:2912–2915.

- 175) Templeton AJ, McNamara MG, S`eruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocan~a A, et al. 2014. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 106:124.
- 176) Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, Inan O, Onaran Y, Karakurt F, et al. 2014. Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 122:39–43.
- 177) Demirtaş L. ve ark, *Int J Clin Exp Med* July 2015;8(7):11420-11427
- 178) Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, et al. 2014. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7:1794–1801.
- 179) Balta S, Ozturk C. 2014. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 30:1–2.
- 180) Akbaş EM, Demirtaş L, Özçek A, Timuroğlu A, Bakırcı EM, Hamur H, Özçek F, Türkmen K. Epikardiyal yağ dokusu, nötrofil lenfosit oranı ve trombosit / lenfosit oranı ile diyabetik nefropati oranı. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 : 1794-801.
- 181) Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CL Ward LC, Stuckey BGA, Dhaliwal SS, Chew GT, Bhagat MC, Cussons AJ. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve wellbeing, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*2003; 88: 4543.
- 182) Casey, B.M., Dashe, J.S., Wells, C.E., McIntire, D.D., Leveno, K.J., Cunningham, F.G. (2006). Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* ;107(2 Pt 1):337-41.

- 183) Kaba, M. (2013). Gebelik ve Tiroid Hormonları.Kocatepe Tıp Dergisi. 14(3):160-6
- 184) Huang K, Xu Y, Yan S, Li T, Xu Y, Zhu P, Tao F. Endocr J . 2019 Mar 28; 66 (3): 223-231. doi: 10.1507 / endocrjEJ18-0340. Epub 2019 Ocak 24.
- 185) Bell GA, Männistö T, Liu A, Kannan K, Yeung EH, Kim UJ, Suvanto E, Surcel HM, Gissler M, Öğütücüler JL. Açta Obstet Gynecol Scand . 2019 Nis; 98 (4): 500-506. doi: 10.1111 / aogs.13523. Epub 2019 13 Şubat.
- 186) Erdogan S, Ozdemir O, Dogan HO, Sezer S, Atalay CR, Meric F, Yilmaz FM, Koca Y. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. Turk J Med Sci. 2014;44:121–125.
- 187) Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of birth weight on white blood cell count in biracial (black-white) children, adolescents, and young adults: The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 2009; 169: 214–218.
- 188) Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, et al. 2015. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. Biomarkers in Medicine 9:199–207.
- 189) Boyraz I, Koc B, Boyacı A, Tutoglu A, Sarman H, Ozkan H. 2014. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 7:2912–2915
- 190) Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001 Jul 18;286(3):327- 34.

EKLER

rak Tarih ve Sayısı: 03/05/2019-E.5568



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/ **115**
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Asis. Dr. Gülçin GÜNER
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 19.04.2019 tarihli 115 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalar İle Herhangi Bir Risk Faktörü ve Ek Hastalığı Olmayan Gebelerin, Tiroid Fonksiyon Testlerinin ve Her Üç Trimesterdeki Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
03.05.2019

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENNAJT51>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gülçin Güner

Doğum yeri ve tarihi: Bornova, 1988

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi: gulcin01guner@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

2019-2015 Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

2013-2007 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

2006-2002 Tavşanlı İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi

2002-1997 Tavşanlı Arslanbey İlköğretim Okulu

1997-1995 Kınık Şehit Cafer Atilla İlköğretim Okulu

Mesleki Deneyimi

2019-2015 Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Asistan Hekim

Bilimsel Etkinlikleri, Eğitim Programları ve Seminerler

Şubat 2019 Acil Obstetrik Bakım Eğitimi, Nisan 2019 NRP Uygulayıcı Eğitimi, CİSED 33. Cinsel Terapi Eğitimi