



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM

ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUS İLE KOMPLİKE OLMUŞ GEBELİKLERDE
C-PEPTİD VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1'İN
FETAL MAKROZOMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Bahar ÇELEN (BİRİNCİOĞLU)

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2008



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM

ANABİLİM DALI

**DİABETES MELLİTUS İLE KOMPLİKE OLMUŞ GEBELİKLERDE
C-PEPTİD VE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1'İN
FETAL MAKROZOMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Bahar ÇELEN (BİRİNCİOĞLU)

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA VE SONUÇ	39
KAYNAKLAR	47
TEŞEKKÜR	56
ÖZGEÇMİŞ	57

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerdeki IGF-1 ve c-peptid değerlerinin fetal makrozomi riskini belirlemede prediktif olduğunu göstermek ve riskli gebelikleri önceden tespit edebilecek bir yöntem belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2006 – Ocak 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 28-34. gebelik haftası içinde olan 65 gebeden oluşmaktadır. Gebelerden alınan periferik venöz kan örneğinden c-peptid ve IGF-1 düzeyi çalışıldı. IGF-1 ve c-peptid düzeylerinin fetal ağırlık üzerine etkisini araştırmak için 31 diabetes mellituslu gebe, 34 normoglisemik gebe ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamındaki diabetes mellituslu gebelerin yenidoğanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iriydi($p=0.001$). Tüm gebelerin IGF-1 düzeyleri yenidoğan ağırlığı üzerinde diabetes mellitus varlığından bağımsız($B=0.851$; $p=0.045$) istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki gösterirken($r=0.260$; $p=0.036$), C-peptid düzeyleri yenidoğan ağırlığı üzerinde belirleyici bir etki taşııyordu($B=-0.142$; $p=0.24$). Gestasyonel diabetes mellitus tanısının 200mg/dl'nin üzerinde bulunan bir 50gr glukoz tarama testine göre veya OGTT sonucunda konulmuş olması($B=-0.171$; $p=0.36$), tedavisinin sadece diyet veya insülin gereksiniminin olması($B=-0.195$; $p=0.29$), kan glukoz profilinin regüle olup olmaması($B=0.063$; $p=0.76$) yenidoğan ağırlığı üzerinde etkili bulunmadı. Ancak OGTT'de iki değere karşın üç veya dört değerin anormal olarak saptanmış olması ve OGTT'nin 2.($B=-9.026$; $p<0.001$) ve 3. saat($B=5.314$; $p=0.054$) değerleri yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi. Yenidoğanlarında hipoglisemi saptanan olguların tümünün diabetes mellitus grubunda olduğu gözlemlendi. Özellikle OGTT ile tanı almış grupta 2.saat kan şekeri değeri($B=0.029$; $p=0.055$)veC-peptiddüzeyi($B=0.553$; $p=0.064$)yenidoğanlarda gelişmesi muhtemel hipogliseminin öngörülmesinde bağımsız değişken olarak tespit edildi.

Sonuç: Doğum ağırlığı, IGF-I düzeyi ile ilişkilidir. Diabetes mellituslu gebelerde fetal makrozomi tespitinde maternal IGF-I düzeyi prediktif olabilir. Diabetes mellituslu anne bebeklerinde hipogliseminin öngörülmesinde maternal C-peptid düzeyi indikatör olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler:IGF-1; C-peptid ; Diabetes mellitus; Fetal makrozomi

SUMMARY

ASSOCIATION OF C-PEPTIDE AND INSULIN LIKE GROWTH FACTOR TO FETAL MACROSOMIA IN PREGNANCIES COMPLICATED WITH DIABETES MELLITUS

Objective: To show that IGF-1 and C-peptide levels are predictive for fetal macrosomia in pregnancies complicated with diabetes mellitus and to identify a method for prediction of risky pregnancies.

Materials and Methods: 65 women who were in 28-34 gestation week and came to the Obstetrics and Gynecology department of Uludag University for routine pregnancy follow up between September 2006- January 2008 enrolled in the study. IGF-1 and C-peptide levels were measured from peripheric venous samples. To investigate effect of IGF-1 and C-peptide levels on birth weight, 31 diabetic and 34 normoglycemic pregnant women were compared.

Results: Neonates of diabetic mothers' were statistically heavier than normoglycemic mothers' neonates ($p=0.001$). Independent of diabetes ($B=0.851;p=0.045$) all pregnancies' IGF-1 levels were statistically significant ($r=0.260;p=0.036$) linear correlated with birth weight. Controversely C-peptide levels have no clear effect on neonates' birth weight ($B= -0.142;p=0.24$). If two values against three or four values detected as anormal and OGTT's second ($B= -9,026;p<0.001$), and third hour ($B= 5,314;p=0.054$) values was found to birth weight's independent identifiers. All hypoglycemic neonates were diabetic mothers'. Especially in the group diagnosed with OGTT the second hour blood glucose levels ($B= 0,029;p=0.055$) and C-peptide levels ($B= 0,553;p=0.064$) were defined as independent variables on prediction of hypoglycemia probably will develop in neonates.

Conclusion: Birth weight is associated with IGF-1 levels, which can be useful for prediction of fetal macrosomy in DM. Maternal C-peptide can be

used as a predictive value for defining diabetic mothers' neonates hypoglycemia development risk.

Key words: IGF-1; C-peptide ; Diabetes mellitus; Fetal macrosomia

GİRİŞ

Perinatal tıbbın üzerinde önemle durduğu konulardan biri diabetes mellitus ve fetus için en büyük problem olan fetal makrozomidir. Makrozomi operatif ve travmatik doğum oranlarında artışa yol açar. Riskleri göz önüne alındığında bu durumun önceden tespit edilmesi, hazırlıklı olunup gerekli önlemlerin alınması ve uygun doğum şekline karar verilmesi oluşabilecek komplikasyonları büyük oranda önleyebilir.

Diabetes mellitus(DM), insülinin yetersiz salınması ve/veya etkisine olan direnç sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellitusta kronik hiperglisemi göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak çok farklı klinik tablolar oluşturur(1).

Diabetes mellitus, değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve farklı etyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içerisinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Son olarak 2005 yılında Amerikan Diabet Birliği tarafından Tablo 1’de gösterildiği şekilde sınıflanmıştır(1) .

Diabetes mellitus insanlarda en sık rastlanan metabolik hastalıktır. Değişik popülasyonlarda yaklaşık %2-8 arasında görülmektedir. Bu oran her geçen yıl daha da artmaktadır. Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14’ü gestasyonel diabetes mellitus, %0,5’i pregestasyonel diabetes mellitus ile komplike olmaktadır.(2,3) Pregestasyonel diabetes mellitusun %80’ini Tip2 DM, %20’ sini tip1 DM oluşturmaktadır.(4).

Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebelikler normal gebe grubuna kıyasla birtakım artmış maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60 gibi çok yüksek oranlarda

seyretmekteydi.1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlanması ile bu oranlar oldukça azalmıştır. Buna rağmen halen bazı komplikasyonlara bu gebeliklerde daha sık rastlanmaktadır.(5)

Tablo 1: Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırması (6)

I-Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre harabiyeti)
A.İmmün kaynaklı
B.İdiyopatik
II-Tip 2 DM (insülin direncine bağlı relatif insülin yetmezliği veya insülin sekresyonunda defekt)
III-Diğer spesifik tipler
A.Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
B.İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
C.Ekzokrin pankreas hastalıkları
D.Endokrinopatiler
E.İlaç ve kimyasal maddelerin indüklediği diyabet
F.Enfeksiyonlar
G.İmmün kaynaklı diyabetin sık görülmeyen formları
H.Diabetes mellitusun eşlik ettiği genetik sendromlar
IV-Gestasyonel Diabetes mellitus (GDM)

Gebelikte Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, gebelikte oldukça sık görülen tıbbi bir komplikasyondur. Gebelik öncesi saptanmışsa pregestasyonel; gebelikte tanı koyulmuşsa gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır(7). Tüm gebeliklerin %7'si GDM ile komplike olmaktadır. Bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir(2). GDM, anneyi ve bebeği etkileyen medikal bir problemdir (7). Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerin %90'ını gestasyonel diabetes mellitus oluşturur(8,9).

Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebelikler, hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan intrauterin ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olan metabolik bir durumdur. Perinatal morbidite, maternal glisemik kontrol düzeyi ile koreledir. Glisemik kontrolün iyi olması ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır(10).

İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diabetes mellituslu kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır(5).

Gebelikte diabetes mellitusun sınıflandırılması: Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonların varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diabetes mellitusu sınıflamış ve bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. White sınıflaması gebelikte obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındaki bireyleri tespit etmekte yüksek prediktif değeri olduğundan yaygın kabul görmüştür. ACOG 1986'da Tablo 2'deki sınıflamayı önermiştir(5).

Bu sınıflamada GDM tanısı alanlar glisemi derecelerine göre iki alt gruba ayrılır. Açlık kan glukozu 105 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya 2. saat tokluk kan glukozu 120mg/dl üzerinde olanlar A2 grubunu oluşturur. GDM tanısı alanların sadece %15'inde açlık kan glukozu yüksektir. B grubu ve sonrası pregestasyonel diabetes mellitus tanısı alan hastaların sınıflamasıdır. A ve C grubu arasında makrozomi, D ve R grubu arasında ise intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp oranı artar(7,11).

Tablo 2: Gebelikte diabetes mellitusun sınıflandırılması (ACOG 1986)

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan glukozu	2.saat tokluk glukozu	Tedavi
A1	Gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	≥105 mg/dl	≥120 mg/dl	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler Hastalık	Tedavi
B	>20	<10	YOK	İnsülin
C	10-19	10-19	YOK	İnsülin
D	<10	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	kalp	İnsülin

Amerikan diabet birliği(ADA) ise altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma önermektedir. Bu durumda gebelik dönemindeki diabetes mellitus şu şekilde sınıflandırılmaktadır(12).

1)Pregestasyonel Diabetes Mellitus

A)Tip1 Diabetes Mellitus

B)Tip2 Diabetes Mellitus

2)Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gerek pregestasyonel diabetes mellitus, gerekse gestasyonel diabetes mellitus gebelik sırasında birçok soruna yol açabilir. Grup A1 GDM; morbidite ve komplikasyonların en az ve en hafif derecelerde beklendiği gebeleri oluşturur.

Maternal ve fetal morbiditeyi arttıran bu sorunlar metabolik, gestasyonel ve fetal olarak 3 grupta toplanabilir.

Metabolik Komplikasyonlar:

- 1) Akut metabolik komplikasyonlar
 - a) Hipoglisemi
 - b) Hiperglisemi
- 2) Kronik metabolik komplikasyonlar
 - a) Retinopati
 - b) Nefropati
 - c) Nöropati

Gestasyonel Komplikasyonlar:

1) Preeklampsi: Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olanlarda görülmektedir ve normotansif bireylerle karşılaştırıldığında preeklampşik diabetes mellituslu kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır(13). Pregestasyonel diabetes mellitusu olanlarda preeklampsi sıklığı olmayanlara göre 2-3 kat artmaktadır. Riski arttıran temel faktörler diabetes mellitusun süresi, nefropati ve kronik hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonların varlığıdır(14,15). Gestasyonel diabetes mellituslu bireylerde özellikle tanı 24. gebelik haftasından önce konulmuşsa preeklampsi sıklığı, normal glukoz toleransı olanlara göre biraz daha fazladır(16).

2) Polihidramnios: Diabetes mellitusta özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amnion sıvısı oluşur ve 2000ml üzerinde ise polihidramnios olarak tanımlanır. Diabetes mellituslu gebelerin %10-20'sinde görülür. Normoglisemik kontrollerle karşılaştırıldığında, diabetes mellituslu gebelerde polihidramnios sıklığının 30 kat arttığı görülmüştür. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glukozürinin polihidramniosa yol

açtığı düşünülmektedir(17,18). Polihidramnios; preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması ve ablasyo plasenta riskini arttırmaktadır.

3) Üriner enfeksiyonlar: Gebelikte artan glomerül filtrasyon hızına bağlı olarak yaklaşık 300 mg/gün glukozüri normaldir. Diabetes mellituslu gebelerde bu oran daha da artar. Hormonal etkilerle idrar yollarında dilatasyon, glukoz içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol açar. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. DM'lu gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar(19).

4) Preterm Doğum: Pregestasyonel diabetes mellitus preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve DM nedeniyle gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilir(8).

Fetal komplikasyonlar: İnsülinin 1922 de keşfiyle, obstetri ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler DM ile komplike gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi yaklaşık 30 kat azaltmıştır. Maternal öglisemiyi sağlamadaki gelişmelerle diabetes mellituslu gebeler miada kadar takip edilebilmiş ve böylece iatrojenik respiratuar distres sendromu oranları azalmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen diabetes mellituslu gebelerdeki perinatal mortalite oranları, normoglisemik olanların iki katıdır(12).

1)Abortus

Diabetes mellituslu gebelerde özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan abortus oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Perikonsepsiyonel dönemde glisemik kontrolün iyi olmasıyla abortus riski normal popülasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c oranlarına bakılmalı ve eğer yüksekse, hasta daha yakından takip edilmelidir(5,12,19).

2) Konjenital anomaliler

Genel populyasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler prekonsepsiyonel aşikar diabetes mellitusu olanlarda 4-8 kat daha fazla olup en önemli ölüm nedenidir(5,12,20,21). Diabetes mellituslu anne bebeklerinde sıklıkla kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise diabetes mellitusa özgü bir anomalidir(22,23). Babanın diabetes mellituslu, annenin normoglisemik olması veya 1. trimesterden sonra gelişen gestasyonel diabetes mellitus varlığında konjenital anomali oranında artış saptanmaması embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün patogeneizde ana rolü üstlendiğini göstermektedir (12,24,25).

3) Makrozomi ve Large for Gestasyonel Age (LGA)

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000gr üzerindeki fetusu tanımlar. LGA ise gebelik haftasına göre doğum kilosunun 90. persantilin üstünde olmasıdır(12,26,27).

Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi, diabetes mellituslu gebelerde 3 kat daha fazladır ve bu durum diabetes mellituslu anne bebeklerinde birçok morbidite ile ilişkilidir(28,29).

Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleri ile karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı yağ dokusu kalınlığı artmıştır. Diabetes mellituslu anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır(30,31).

Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Maternal glukoz seviyelerinin yaklaşık %80'i fetusta da olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetusları daha

fazla insülin sentezlerler. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokularda hiperplazi ve hipertrofi oluşur. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise böyle bir değişim gözlenmez. Diabetes mellituslu gebelerde insülin rezistansı sonucu maternal aminoasit kullanımını azalır. Dolaşımda artmış olan aminoasitler fetusa geçer ve insülin sekresyonunu uyararak fetus gelişimini hızlandırır(5,32).

Ancak tedavi ile kan glukoz regülasyonu sağlansa dahi diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde %17.9 oranında makrozomi görülmesi ve bu oranın kontrol grubunda %5.6 olması başka mekanizmaların da etkili olduğunu göstermektedir(33).

4)Fetal gelişme kısıtlılığı

Diabetes mellitusa bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmiş gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir(7).

5) İn utero mort fetalis

Nedeni tanımlanamayan ölü doğum diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde oldukça sık rastlanan bir durumdur. İnsidansı %1 civarındadır. Bu fetuslar gebelik haftasına göre büyüktür ve genellikle 35. hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür(34,35). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle birlikte, glukozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glukoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişiminden şüphelenilmektedir(17).

6)Doğum yaralanmaları

Normal gebelerde %0.3-0.5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diabetes mellituslu anne bebeklerinde 2-4 kat daha fazladır. 4000 gramın üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diabetes mellitus varsa her 250gr için risk 5 kat daha artmaktadır(12).

Yenidoğan Sorunları: Maternal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen diabetes mellituslu annelerin bebeklerinde bir takım sorunlara daha sık rastlanmaktadır.

- 1) Respiratuar Distres sendromu
- 2) Hipoglisemi
- 3) Polistemi
- 4) Hiperbilirubinemi
- 5) Hipokalsemi
- 6) Hipertrofik Kardiyomyopati

Gebelikte karbonhidrat metabolizması: Maternal metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. İlk trimester glukoneogenezin arttığı evre olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir(17,36). İkinci trimesterde katabolik faz gelişir. Maternal dolaşımda ki human plasental laktojen (HPL) düzeyi fetal ve plasental ağırlıkla ilişkilidir. HPL artışı ile yağ dokusunda lipoliz artar, glukoz ve amino asitler fetusa saklanır. İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler(36). Bu hormonlar, gebeliğin diabetojenik bir durum olmasından sorumludur. Ayrıca HPL maternal IGF-1 üretimini stimüle eder, insülin rezistansı ve karbonhidrat intoleransına neden olur(37). Gebelikte insülin rezistansı postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır(38) Normal gebeliklerde de üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde %44'lük bir azalma tespit edilmiştir(39). İkinci trimesterden itibaren, maternal insülin direnci fetusa daha fazla enerji veren madde geçmesine katkıda bulunur(40).

GDM'li olgularda patofizyoloji %90 oranında insülin direnci iken %10 oranında insülin eksikliği söz konusudur. Gestasyonel diabetes mellitusun patofizyolojisi tip 2 DM ile benzerdir. Tip 2 DM'de ana problem reseptör seviyesindedir ve insülin rezistansı vardır(9).

Fetal Büyüme:

Fetal büyüme ve gelişme fetal doku ve organların diferansiyasyonu, maturasyonu ve büyümesi ile karakterize bir durumdur(41).

Fetal büyümenin fizyopatolojisi çok eski yıllardan beri araştırılmaktadır. Bugün için kabul edilen çeşitli görüşler mevcuttur. Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen başlıca faktörler; fetal genetik yapı, uteroplasental fonksiyon ve maternal çevredir. Bütün bu faktörlerin uygun olduğu koşullarda, sağlıklı bir fetus intrauterin somatik büyümesini tamamlar.

Fetusun gelişim süreci içinde hormonal mekanizmalar, plasenta ağırlığı, plasental membran yüzeyi, yeterli uterin ve umbilikal kan akımı ve oksijen, glukoz, amino asit gibi substratların oranı çok önemli rol oynar (42-44). (Tablo 3)

Tablo 3: Fetal büyümede rol alan hormonlar

Büyüme Hormonu
Tiroid Hormonu
Androjenler
İnsülin
Vitamin D
İnsülin like growth factor (IGF-I, IGF-II)
Factor I
Factor II
Epidermal growth factor
Nerve growth factor
Platelet derived growth factor

İnsülin, fetusun büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak insülin plasentayı geçemez. Bu nedenle büyümeyi arttıran hormon fetal kökenli olmalıdır. Fetal insülin üretimi eksikliğinde ve reseptör, postreseptör düzeyindeki olaylar sonucunda insülinin periferik etkisinin azalması ile fetal büyüme etkilenebilir. Doğuştan yüksek insülin direnci fetusun besin kullanımını azaltarak intrauterin gelişimini etkileyebilir. İn utero uzun süre hiperinsülinizme maruz kalan yenidoğanlar, yağ ve kas dokusu fazla olup aşırı doğum ağırlığı ile karakterizedirler. Proinsüline ait C-peptidin amniotik sıvı düzeyi, fetal büyüme durumu ile yakından alakalıdır. Gelişme geriliğinde C-peptid azalırken, fetal makrozomide artar(45).

Büyüme hormonu fetal büyümeyi pek etkilemez. Ancak etkisi somatomedinler (IGF-I,IGF-II) tarafından yönlendirilir.

Somatomedinler %60 oranında birbirine benzer, %40 oranında ise insüline benzer yapıları vardır. Somatomedin düzeyi intrauterin gelişme geriliğinde düşük, fetal makrozomide yüksektir(46).

Epidermal growth factor (EGF), yenidoğanda mitozu, ektodermal ve endodermal yapıların gelişimini düzenler. Fetusta EGF RNA yoktur, fakat EGF reseptörleri az miktarda bulunur. Bu reseptörler hem kendilerinin hem de sitoplazmik proteinlerin fosforilasyonunda rol alırlar. Transforming growth factor α , EGF ile %40 oranında homologdur. EGF reseptörüne bağlanarak anjiogenezisde rol alır(47).

Fetal büyümede diğer hormonların rolleri pek iyi tanımlanmış değildir.

Fetusun büyüme ve gelişmesini etkileyen bir çok patolojik durum olmakla birlikte diabetes mellitus yol açtığı fetal ve maternal sorunlar açısından oldukça önemlidir.

İnsülin, C-peptid:

İnsülin, iki adet disülfid köprüsü ile birleşmiş A ve B zincirlerinden oluşan iki zincirli bir polipeptittir. İnsülin bir preprohormon olarak Langerhans adacıkları beta hücrelerinden sentez edilen 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Daha sonra endoplazmik retikulumda proinsülin molekülü ortaya çıkar. Proinsülin molekülünden bir seri peptid parçalanması sonrasında insülin ve c-peptid oluşur(48).

İnsülin, dokular tarafından madde kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli anabolik hormonlardan biridir. Hücre büyüme ve farklılaşmasında etkilidir.

C-peptidin bilinen bir biyolojik aktivitesi yoktur ve antijenik açıdan insülininden farklıdır. C-peptidin immünolojik yöntemler ile düzeyinin ölçülmesi sonucu endojen salgılanan insülin miktarı tespit edilebilir. İnsülin ve C-peptid eşit molar konsantrasyonda kana salınır. C-peptid, 31 amino asit içeren bir polipeptittir. Moleküler ağırlığı 3018 dalton olup proinsülin molekülünün bir parçasıdır. İnsüline ait taşıyıcı bir plazma proteini yoktur. İnsülinin plazma yarı ömrü 3-5 dakikadan daha kısadır. Ancak C-peptidin plazma yarı ömrü 30 dakikadır ve tek elimine edildiği yer böbreklerdir. Bu nedenle plazma C-peptid düzeyi metabolik değişikliklerden daha az etkilenir ve insülin üretimini daha iyi yansıtır(49,50).

Tip 2 DM'nin, patogeneğinde hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Saad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Tip 2 DM'nin iki aşamada gerçekleştiğini, öncelikle genetik ve/veya edinsel faktörlerin etkisiyle insüline karşı direnç oluştuğunu belirtmişlerdir(51). Son yıllarda, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (52).

İnsülin direnci, glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline subnormal biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanabilir(53).

İn vivo, plazma insülini belirli bir kan glukoz düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir(54,55). Klinik olarak kişinin günlük metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli miktarın çok üzerinde insülin üretmek zorunda kalmasıdır(56).

Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır.

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir(57). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir(53).

Gebelik boyunca artan insülin direnci sonucunda maternal öglisemiye sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar(58). Normal gebelerde bu durum fizyolojik olarak tolere edilebilirken diabetes mellituslu gebelerde ve daha önce diabetes mellitus olduğu bilinmeyen bir çok kadında gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır.

Gebelik tipik olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir.

Periferik insülin rezistansı hipertansif durumların patogenezinde etkili olabilmektedir. Yashui ve arkadaşları yüksek açlık C-peptid düzeylerinin gestasyonel hipertansiyon ile obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(59). Bu çalışmada hiperinsülinemiye etken olarak aşırı β hücre cevabı gösterilmiştir. Valensise ve arkadaşları ise yüksek insülin düzeyleri ile hipertansiyon arasında ilişki saptarken, aynı ilişkiyi C-peptid ile tespit edememiştir(60). Bu durum da hiperinsülinemiye ve insülinin azalmış periferik kullanımına bağlanmıştır. Aynı çalışmada C-peptid ile fetal makrozomi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Açlık C-peptid düzeyi ölçümü, fetal büyüme için prediktör olarak gösterilmiştir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

Fizyolojik olarak IGF-1 büyüme hormonunun etkisinden sorumlu major mediatördür. Hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine güçlü bir etkisi vardır ve apoptozisin güçlü inhibitörüdür(61).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), pankreatik hormonlar olmayıp yapısal ve fonksiyonel açıdan insülin ile ilişkilidirler.

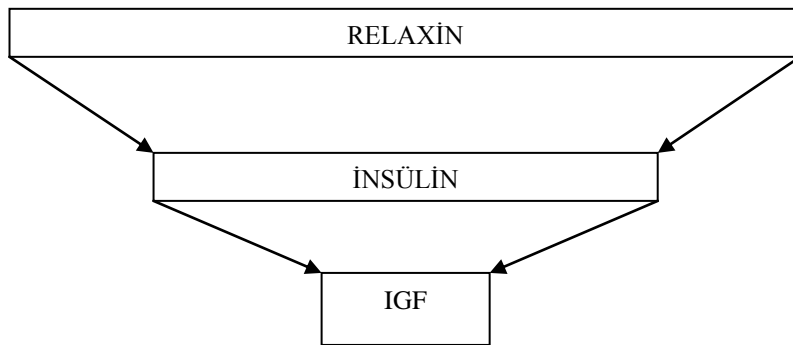
Büyüme hormonu, karaciğerin somatomedinler olarak adlandırılan ve kemik büyümesinin tüm safhalarını hızlandırıcı güçlü bir etkiye sahip olan çeşitli küçük proteinleri oluşturmasını sağlar. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki birçok etkisi insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzemektedir. Bu nedenle somatomedinler olarak adlandırıldıkları gibi, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) olarak da adlandırılırlar. IGF, fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynar(62).

İçlerinde en önemlisi somatomedin C olarak da adlandırılan IGF-1'dir. IGF-1'in molekül ağırlığı yaklaşık 7500 dalton olup plazmadaki konsantrasyonu normalde büyüme hormonunun salgılanma hızını yakından takip eder.

Ortaya çıkan bir çok kanıt IGF-1'in reproduktif endokrinoloji, kemik metabolizması ve bazı kanserlerin büyümesinde çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynadığını ortaya koymuştur(63,64,65).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri çeşitli organlarda büyümeye ve mitozu yol açan bir peptid sistemi oluşturur. Spesifik bağlayıcı proteine bağlanırlar. Bu proteinler IGF 'lerin yarı ömrünün yaklaşık 20 saat olmasını sağlar ve hücresel düzeydeki etkilerini modüle eder(66).

İnsülinin hücre büyümesi ve çoğalması üzerine olan etkilerini IGF-1'in açığa çıkardığı benzer etkilerden ayırt etmek güçtür. İnsülin ve IGF-1 birbirleri ile etkileşebilir. Aralarında yapısal homoloji mevcuttur (Şekil1). IGF-I üretiminin insülin tarafından reseptör veya postreseptör mekanizmalarla düzenlendiğini gösteren invitro kanıtlar vardır(67). Ayrıca insülin, hepatik düzeyde bağlayıcı protein üretimini etkileyerek IGF-I biyoaktivitesini düzenler(68). Sandhu ve arkadaşları prospektif bir çalışmada artmış IGF-I düzeylerinin tip 2 DM riskinde %50 azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir(69).



Şekil 1:İnsülin ve IGF arasındaki homolog bölgeler

IGF-1, mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur. IGF-1'in protein yapısı %50 insülin ile özdeşdir. IGF-1 reseptörü aynı insülin reseptörü gibi $\alpha\beta 2$ yapılarından oluşmuş heterodimer tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Aktive olunca hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Bu yapısal benzerlik IGF-1'in glukoz metabolizmasında ve homeostazında intrensek rolü olduğunu düşündürdüğü gibi insülinin büyümeyi uyarıcı etkisi muhtemelen IGF reseptörlerine bağlanma afinitesi ile korelasyon gösterir(70).

Dolaşımdaki IGF-1'lerin çoğu bağlayıcı protein 3'e bağlıdır(71). IGF-1'in serbest fraksiyonu tümünün %1'den azını oluşturur ve biyolojik aktif formudur(68).

Invitro fertilizasyon sırasında IGF-1'in endometriuma embriyonun implantasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İmplantasyonda iki farklı dokuya ait epitelin bütünleşmesinde IGF-1'in başlangıç molekülü olduğu düşünülmektedir.(72) Maternal desidua ve endometrial stroma tarafından sentezlenen insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in bir çok kesitsel çalışmada, preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlılığında gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde maternal dolaşımda arttığı , IGF-1 düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir. Buradan yola çıkılarak IGF-1 aktivitesinin sınırlandırılmasının fetal büyümeyi yavaşlattığı sonucuna varılmıştır. Düşük IGF-1 seviyeleri ve artmış IGFBP-1 seviyelerinin kısıtlanmış plasental ve fetal büyümeye yol açabileceği düşünülmüştür.(73-78)

Maternal serum IGF-1 düzeyi diyabetik gebelerde üçüncü trimesterde pik yapmaktadır. Caufriez ve ark. tarafından yapılan çalışmada normal gebelik süresince ve postpartum dönemde meydana gelen IGF-1 düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Gebeliğin 28-29. haftalarında IGF-1

düzeylerinin artmaya başladığı ve 35-36. gebelik haftalarında ise maksimum değerine ulaştığı gösterilmiştir.(79) IGF-1 düzeylerinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve fetus büyümesini başlattığı düşünülmektedir(80,81). Bu etki gebelikte proteolize IGFBP-3 fragmanlarının artışı ile gösterilebilir. Gebelik dışında ve sağlıklı gebeliklerde insülin, IGFBP-1'in başlıca regülatörüdür(82).

Tip 1 DM'de, insülinopeni ve hiperglisemiye IGF-1 düzeylerinde ve IGFBP-3 proteolizinde artış takip eder(83). Diabetes mellitus ile komplike gebelik fetusun uygun glisemik kontrole rağmen artmış büyümesiyle karakterizedir. Tip 1 DM'li gebelerde makrozomi arttıkça IGF-1 daha da artmış düzeyde tespit edilmekte ve aşırı fetal büyüme gebeliğin başlangıcından itibaren oluşmaktadır. Erken aşırı fetal büyümeye yol açan diğer durumlarda, erken gebelik dönemlerinde yüksek IGF-1 serum düzeyleri görülmez(84).

Hill ve arkadaşlarının çalışmasında makrozominin umbilikal kandaki yüksek IGF-1 düzeyi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(80). Bir başka çalışma da maternal serum IGF-1'in direk fetal büyümeye etki eden bir plasental growth faktörü stimüle edebileceğini belirtmiştir(85).

Çalışmamız, diabetes mellitus'un patogenezinde oldukça önemli bir yere sahip olan insülin direnci, C-peptid düzeyi ölçülerek araştırılan endojen hiperinsülineminin IGF-1'in serum düzeylerini etkilediğini, fetal büyüme üzerine etkisi bir çok çalışma ile kanıtlanmış olan IGF-1 düzeyi artışının fetal ağırlık ile ilişkisini saptamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Maternal ve perinatal morbidite ve mortalite de oldukça önemli olan makrozomi, üçüncü trimesterde yüksek IGF-1 düzeyi ile öngörülebildiği takdirde oluşması muhtemel komplikasyonları önleyebileceğimiz kanısındayım.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ekim 2006 – Ocak 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, UÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Çalışmamız UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ve/veya maternal diabetes mellitus nedeni ile UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde hospitalize edilen tekil gebeliği olan, 28-34. gebelik haftası içinde olan 68 gebeden oluşmaktadır(Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan gebelerin dağılımı

Pregestasyonel DM	Gestasyonel DM	Normoglisemik	Toplam
Tip1 3 Tip2 2	29	34	68

Pregestasyonel diabetes mellitus grubumuz gebelik öncesi tanı alan Tip1 ve Tip 2 DM'li gebelerden oluşmakla birlikte, olgu sayısının az olması nedeni ile GDM grubu ile birlikte değerlendirilmiştir. Ancak diabetes mellitus patogenezi farklı bir mekanizmaya dayandığı için tip1 DM'li olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız toplam 65 olgu üzerinden yapılmıştır.

Gestasyonel diabetes mellitus grubu, 50gr glukoz tarama testinin sonucu 140mg/dl ve üzerinde olanlara 100gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak en az iki değer yüksekliği olanlardan veya direk olarak 50gr tarama sonucu 200mg/dl üzerinde çıkanlardan oluşturuldu. OGTT'de eşik değerler için Carpenter ve Causton'un önerdiği değerler esas alındı.

Tarama testi 140mg/dl altında olan gebeler normoglisemik olarak kabul edildi ve kontrol grubunu oluşturdu.

Diabetes mellituslu gebelere, diyetisyen ile konsulte edilerek önerilen şekilde diyet başlandı. Diyetle tedaviye rağmen, açlık kan glukozu 105 mg/dl ve 2.saat tokluk kan glukozu 120mg/dl üzerinde seyredenler hastaneye yatırılarak insülin başlandı.

Tüm gruptaki gebelerin ilk vizitte 1.-2. derece akrabalarında diabetes mellitus, önceki gebeliklerinde ölü doğum, abortus, iri bebek öyküsü varlığı araştırıldı. Ayrıca, başka medikal problemlerin olup olmadığı sorgulandı.

Polikliniğimize ilk trimesterde başvuran gebelerin antenatal takipleri hastanemizde uygulanan rutin izlem protokolleri çerçevesinde yürütüldü. Gebelik öncesinde diabetes mellitus tanısı bulunmayan gebelerin tümü 24-28. gebelik haftası içinde 50gr glukoz tarama testi ile değerlendirildi. Sonucu 140mg/dl ve üzerinde olanlara 100gr OGTT uygulandı. GDM olarak kabul edilen hastalara diyetisyen kontrolünde uygun diyet tedavisi başlandı. Diyet tedavisi başlanan gebeler bir hafta sonra tekrar değerlendirildi. Kan glukoz takiplerine göre glisemi kontrolü sağlanamayan hastalar hospitalize edilerek insülin tedavisi başlandı ve kan glukoz profili düzenlendi.

28-34. gebelik haftalarında tüm gruplardaki gebelerden 5cc periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan 3000 devirde santrifüj edilerek oluşan süpernatant -20C'de saklandı.

Serum IGF-1 düzeylerinin ölçümü, kemilüminesans madde (reaksiyona girdiğinde ışık yayan madde) ile işaretli antijenin işaretlenmemiş antijenle rekabete girerek spesifik antikora bağlandığı bir yarışmalı bağlanma yöntemi olan kemilüminesans yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Serum c-peptid düzeyleri ise maddelerin bir platin elektrod yüzeyinde elektrokimyasal olarak oluşturdukları kemilüminesans reaksiyonuna dayanan elektrokemilüminesans yöntem kullanılarak ölçüldü.

Tüm gebeler takipleri boyunca olası gebelik komplikasyonları açısından değerlendirildi ve fetal veya maternal endikasyonların gerekli kıldığı hallerde doğum spontan travay beklenmeden indüklendi. Spontan travaya giren gebelerde ise doğum mümkün olduğunca vajinal olarak gerçekleştirildi. Sezaryen ile doğuma ancak uygun fetal veya maternal endikasyonların varlığında başvuruldu.

Tüm yenidoğanlar ağırlıkları, 5. dakika apgar skorları, beslenme sonrasında hipoglisemi gelişimi ve konjenital anomali açısından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler Statistics Package for Social Sciences programı (SPSS, Version 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi, oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi; çeşitli değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin belirlenmesinde Pearson korelasyon katsayıları, bağımlı değişken ile ayrı ayrı anlamlı korelasyon gösteren çeşitli faktörler arasından bağımsız belirleyici değere sahip olanların belirlenmesi amacıyla çoklu regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız, 01/10/2006-01/01/2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde toplam 65 gebe üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan toplam 65 gebenin ortalama yaşı 29.9 ± 6.6 [19-48], ortalama gebelik sayısı 2.2 ± 2.0 [1-12], ortalama doğum sayısı 0.8 ± 1.2 [0-8], ortalama abortus sayısı 0.4 ± 1.2 [0-9], ortalama canlı doğum sayısı ise 0.7 ± 1.2 [0-8] idi.

Diabetes mellituslu gebelerin ortalama yaşları ile gebelik ve doğum sayıları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekken, gruplar arasında ortalama abortus ve canlı doğum sayıları açısından fark saptanmadı.

(Tablo 5)

Tablo 5: Çalışma kapsamına alınan hastaların demografik özellikleri

	Diabetes Mellitus Grubu	Kontrol Grubu	P*
Yaş	31.8 ± 7.0	28.1 ± 5.8	0.036
Gravida	2.8 ± 2.6	1.6 ± 0.8	0.018
Parite	1.2 ± 1.6	0.5 ± 0.6	0.031
Abortus	0.7 ± 1.7	0.2 ± 0.4	0.20
Canlı Doğum	1.0 ± 1.6	0.5 ± 0.6	0.26

* Mann-Whitney U-testi

İki grup vücut yapıları açısından karşılaştırıldığında ortalama boy açısından fark saptanmazken, diabetes mellituslu gebelerin gebelik öncesi vücut ağırlığı ve vücut kitle indekslerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu, buna karşın gebelikte daha az kilo aldıkları belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma kapsamına alınan olguların vücut yapıları

	Diabetes Mellitus	Kontrol Grubu	P*
	Grubu		
Boy (cm)	162 ± 4	160 ± 5	0.062
Vücut ağırlığı** (kg)	80.9 ± 11.3	73.9 ± 11.2	0.027
VKi*** (kg/m²)	30.7 ± 3.5	28.8 ± 3.9	0.031
Gebelikte edinilen kilo (kg)	10.7 ± 4.7	13.0 ± 3.9	0.035

* Mann-Whitney U-testi

** Gebelik öncesi

*** Vücut kitle indeksi

Diabetes mellituslu gebeler arasında sigara içenlerin oranı (%6.5 [2/31]) kontrol grubundan (%26.5 [9/34]) anlamlı olarak düşüktü (p=0.032).

Diabetes mellituslu gebelerin %9.7'sinde (3/31) kronik hipertansiyon mevcutken, kontrol grubunda gebelik öncesi tansiyon sorunu olan gebe yoktu. Bu fark istatistiksel anlamlılığa yakındı (p=0.063).

IGF düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamakla beraber, diabetes mellituslu gebelerin ortalama C-peptid düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma kapsamına alınan olguların IGF-I ve C-peptid düzeyi

	Diabetes Mellitus	Kontrol Grubu	P*
	Grubu		
IGF-I** (ng/ml)	314.3 ± 153.4	280.1 ± 124.1	0.48
C-peptid (ng/ml)	3.5 ± 2.7	2.3 ± 2.3	0.005

* Mann-Whitney U-testi

** İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)

Çalışma grubunun tamamı ele alındığında IGF-I düzeyi ile C-peptid arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r =0.33, p=0.007).

Ancak bu ilişki sadece diabetes mellituslu grup ele alındığında değerini kaybediyordu ($r = 0.04$, $p = 0.8$).

Hiçbir gebede preeklampsi veya süperempoze preeklampsi gözlenmedi. Her iki grup gebede de belirgin polihidramnios gelişmezken, diabetes mellituslu grupta iki hastanın gebeliği (%6.5) intrauterin ölümle sonuçlandı. Kontrol grubunda fetal kayıp yaşanmamakla beraber bu fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu ($p = 0.22$).

Tüm gebelikler 34 ile 40. haftalar arasında sonlandı (38.1 ± 1.2 hafta). Ortalama yenidoğan ağırlığı 3313 ± 505 (1800-4220) gr iken, bebeklerin 28'i (%43.1) kız, 37'si (%56.9) ise erkekti. Antepartum dönemde kaybedilen iki bebek haricindeki tüm yenidoğanların 5. dakika APGAR skorları 7'nin üzerindeydi. Hiçbir yenidoğanda anomaliye rastlanmadı.

Gebelik süresi iki grup arasında fark göstermese de, diabetes mellituslu annelerin yenidoğanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iriydi (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma kapsamına alınan olguların gebelik süresi ve yenidoğan ağırlığı

	Diabetes Mellitus Grubu	Kontrol Grubu	P*
Gebelik süresi (hafta)	37.9 ± 1.4	38.3 ± 0.9	0.35
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3514 ± 578	3129 ± 345	0.001

* Mann-Whitney U-testi

İki grup arasında yenidoğan cinsiyetleri oran olarak farklılık göstermiyordu (Tablo 9). Gebelik süresi ve yenidoğan ağırlığı da kız ve erkek bebekler arasında farklı bulunmadı (Tablo 10). Diğer taraftan, yenidoğan ağırlığı gebelik süresi ile, beklendiği gibi, ileri derecede koreleydi ($r = 0.472$; $p < 0.001$).

Tablo 9: Diabetes mellituslu gebeler ve kontrol grubunda yenidoğan cinsiyeti*

	Kız	Erkek
Diabetes Mellitus Grubu	%50.0 (17)	%50.0 (17)
Kontrol Grubu	%35.5 (11)	%64.5 (20)

- p=0.24 (ki-kare)

Tablo 10: Gebelik süresi ve yenidoğan ağırlığının cinsiyete göre dağılımı

	Kız	Erkek	P*
Gebelik süresi (hafta)	38.4 ± 1.1	37.9 ± 1.2	0.13
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3298 ± 491	3324 ± 522	0.76

* Mann-Whitney U-testi

Gebeliklerin 41'i (%63.1); geçirilmiş sezaryen (n=20), makat prezentasyonu (n=9), baş-pelvis uygunsuzluğu (n=3), akut fetal distres (n=3) ve makrozomi (n=2) gibi endikasyonlarla veya elektif (n=4) olarak sezaryen ile sonlandırıldı. Sezaryen oranları diabetes mellituslu gebelerle kontrol grubu arasında fark göstermiyordu (Tablo 11).

Tablo 11: Diabetes mellituslu gebeler ve kontrol grubunda doğum şekli*

	Vaginal Doğum	Sezaryen
Diabetes Mellitus Grubu	%29.0 (9)	%71.0 (22)
Kontrol Grubu	%44.1 (15)	%55.9 (19)

- p=0.21 (ki-kare)

Yenidoğan ağırlığı ile çeşitli değişkenler arasındaki olası ilişkiler de araştırıldı. Çalışma grubumuzun tamamı ele alındığında, yaş (r= -0.039; p=0.76), gravida (r=0.100; p=0.43) veya parite (r=0.138; p=0.27) gibi demografik değişkenler ile yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ancak bu değişkenlerin diabetes mellituslu gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği dikkate alınarak, hasta grubunun da bağımsız bir değişken olarak dahil edildiği regresyon modeline göre

($R^2=0.194$; $p=0.004$), diabetes mellitus tanısına ($B=398.3$; $p=0.002$) ek olarak, gravida ($B= -90.9$; $p=0.072$) ve parite ($B=137.6$; $p=0.088$) de yenidoğan ağırlığı üzerine istatistiksel anlamlılığa yakın etkili değişkenler olarak ortaya çıkıyorlardı.

Gebelik öncesi vücut ağırlığı ($r=0.140$; $p=0.27$), vücut kitle indeksi ($r=0.190$; $p=0.13$) ve gebelikte edinilen kilo artışı ($r=0.115$; $p=0.36$) da çalışma grubumuzun tamamı ele alındığında yenidoğan ağırlığı üzerine etkili bulunmadı. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılıklar sergileyen bu değişkenler ile diabetes mellitus varlığını bir arada ele alan regresyon analizi ($R^2=0.224$; $p<0.001$), diabetes mellitus varlığına ($B=463.0$; $p<0.001$) ek olarak gebelikte edinilen kilo artışının ($B=33.1$; $p=0.016$) da yenidoğan ağırlığının bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koyuyordu.

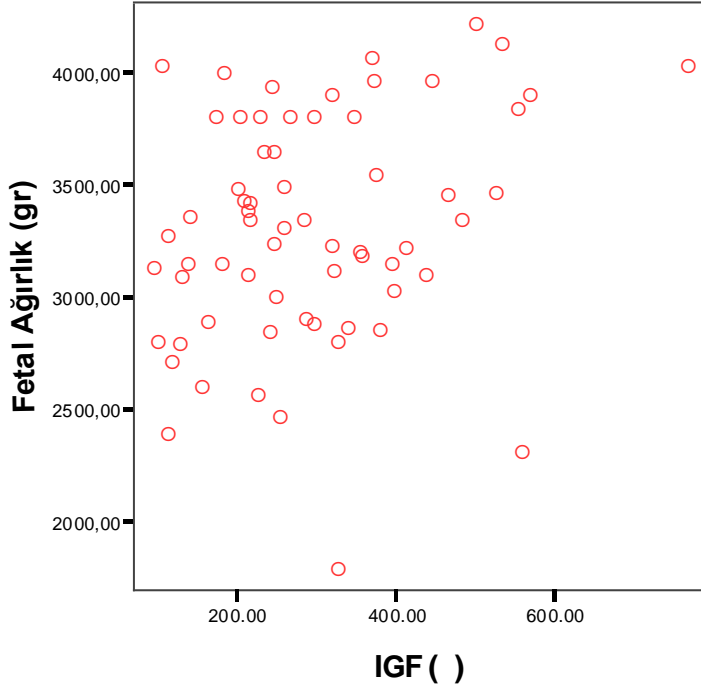
Sigara içen gebelerin bebeklerinin ortalama ağırlığı (3052 ± 471 gr) sigara içmeyenlerinkinden (3366 ± 500 gr) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.046$). Ancak sigara kullanma oranının kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bilindiğinden, sigara kullanımının yenidoğan ağırlığı üzerine olası etkisi diabetes mellitus tanısının da dahil edildiği bir regresyon modeli ile kontrol edildi. Bu modele göre ($R^2=0.149$; $p=0.002$), sigara kullanımının yenidoğan ağırlığı üzerinde diabetes mellitus varlığından bağımsız bir etkisi yoktu ($B= -0.142$; $p=0.24$).

Hipertansif gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı (2990 ± 702 gr) tansiyon sorunu olmayanlarinkinden (3328 ± 496 gr) daha düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.25$). Ancak diabetes mellituslu gebe grubumuzda hipertansiyona istatistiksel anlamlılığa yakın bir şekilde rastlandığı dikkate alınarak, diabetes mellitus tanısı da regresyon analizi ile dikkate alındığında ($R^2=0.203$; $p=0.001$), diabetes mellitus varlığına ($B=441.3$; $p<0.001$) ek olarak hipertansiyonun da yenidoğan ağırlığının bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya çıkıyordu ($B= -0.580.4$; $p=0.041$).

Daha önceki regresyon analizlerinde yenidoğan ağırlığı üzerine etkili olabilecekleri ortaya konulmuş olan gravida, parite, gebelikte alınan kilo ve hipertansiyon gibi değişkenler, diabetes mellitus tanısının da dahil edildiği yeni modelde hep birlikte ele alındığında ($R^2=0.282$; $p<0.001$), gravida ($B=0.007$; $p=0.95$) ve parite ($B=0.116$; $p=0.32$) anlamlılıklarını kaybediyor ve diabetes mellitus tanısı ($B=521.5$; $p<0.001$) ile birlikte gebelikte edinilen kilo ($B=33.6$; $p=0.012$) ve hipertansiyon varlığı ($B= -592.4$; $p=0.030$) yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıkıyordu.

IGF düzeyleri yenidoğan ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki gösteriyordu ($r=0.260$; $p=0.036$) (Şekil 2). Diabetes mellitus tanısında dahil edildiği bir regresyon analizine göre ($R^2=0.201$; $p=0.001$), IGF düzeylerinin yenidoğan ağırlığı üzerine bu etkisi diabetes mellitus varlığından bağımsızdı ($B=0.851$; $p=0.045$).

Diğer taraftan, regresyon analizine yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicileri oldukları daha önceden gösterilmiş olan gebelikte alınan kilo ve hipertansiyon varlığı da dahil edilerek oluşturulan yeni bir modelde ($R^2=0.282$; $p<0.001$), IGF bağımsız belirleyici değerini kaybediyordu ($B=0.122$; $p=0.30$). Bu bulgunun nedeni olarak aynı regresyon analizine dahil edilen diğer değişkenler ile IGF arasındaki olası korelasyonlar araştırıldı. IGF, gebelik öncesi vücut ağırlığı ($r=0.068$; $p=0.59$) veya vücut kitle indeksi ($r= -0.064$; $p=0.61$) ile ilişkili bulunmazken, gebelikte edinilen kilo ile istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir korelasyon gösteriyordu ($r=0.304$; $p=0.014$). Bu ilişki nedeniyle, regresyon analizine gebelikte edinilen kilo dahil edilmediğinde oluşan yeni modelde ($R^2=0.242$; $p=0.001$), diabetes mellitus ($B=408.7$; $p=0.001$) ve hipertansiyon varlığının ($B= -502.0$; $p=0.075$) yanı sıra IGF de istatistiksel anlamlılığa yakın bir değer ile yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicilerinden birisi olarak yerini alıyordu ($B=0.730$; $p=0.083$).



Şekil 2: IGF-I düzeyi ile Fetal ağırlık dağılımı

C-peptid ile yenidoğan ağırlığı arasında ise anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($r=0.173$; $p=0.17$). C-peptid düzeylerinin diabetes mellituslu gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği dikkate alınarak, hasta grubunun etkisinin çoklu regresyon analizi ile kontrol edildiği bir modelde de ($R^2=0.147$; $p=0.002$), C-peptid düzeyleri yenidoğan ağırlığı üzerinde belirleyici bir etki taşııyordu ($B= -0.142$; $p=0.24$).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış olan 29 gebeden yedisinde tanı 50 gr glukoz tarama testinin 200 mg/dL'nin üzerinde bulunmasıyla direkt olarak, 22'sinde ise anormal glukoz tarama testi sonrası yapılan OGTT sonucuna göre konulmuştu. Bu iki grup arasında demografik özellikler, vücut yapısı özellikleri, IGF ve C-peptid, doğumda gebelik haftası veya yenidoğan ağırlığı açısından fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Gestasyonel diabetes mellitus grubunun tanı yöntemine göre özellikleri

	>200 mg/dL Tarama Testi	Anormal OGTT*****	P*
Yaş	31.0 ± 5.8	31.5 ± 7.5	0.94
Gravida	3.6 ± 3.5	2.6 ± 2.5	0.41
Parite	1.1 ± 1.2	1.1 ± 1.8	0.67
Abortus	1.4 ± 3.4	0.5 ± 0.9	0.98
Canlı Doğum	0.7 ± 1.0	1.0 ± 1.8	0.98
Boy (cm)	164 ± 3	161 ± 5	0.14
Vücut ağırlığı** (kg)	84.9 ± 11.0	79.5 ± 11.8	0.35
VKİ*** (kg/m²)	31.4 ± 3.7	30.4 ± 3.7	0.44
Gebelikte edinilen (kg)	10.6 ± 4.6	11.2 ± 4.6	0.64
IGF****(ng/ml)	295.3 ± 177.8	331.9 ± 150.1	0.38
C-peptid (ng/ml)	3.5 ± 2.2	3.4 ± 2.8	0.94
Gebelik süresi (hafta)	37.6 ± 1.6	38.2 ± 1.2	0.50
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3347 ± 649	3616 ± 544	0.35

* Mann-Whitney U-testi

** Gebelik öncesi

*** Vücut kitle indeksi

**** İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)

*****Oral glukoz tolerans testi (mg/dl)

Gestasyonel diabetes mellitus tanılı 29 gebede, yaş ($r = -0.192$; $p = 0.32$), gravida ($r = -0.171$; $p = 0.37$) veya parite ($r = -0.093$; $p = 0.63$) gibi demografik değişkenler ile yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Gebelik öncesi vücut ağırlığı ($r = -0.072$; $p = 0.71$) ve vücut kitle indeksi ($r = -0.023$; $p = 0.91$) de yenidoğan ağırlığı üzerine etkili bulunmazken, gebelikte edinilen kilo artışı ile yenidoğan ağırlığı arasındaki kuvvetli ilişki ($r = 0.293$), hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa

ulaşmıyordu ($p=0.12$). Lojistik regresyon analizine göre ise ($R^2=0.112$; $p=0.076$), gebelikte edinilen kilo artışının yenidoğan ağırlığı üzerindeki belirleyici etkisi biraz daha kuvvetliydi ($B=41.9$; $p=0.076$).

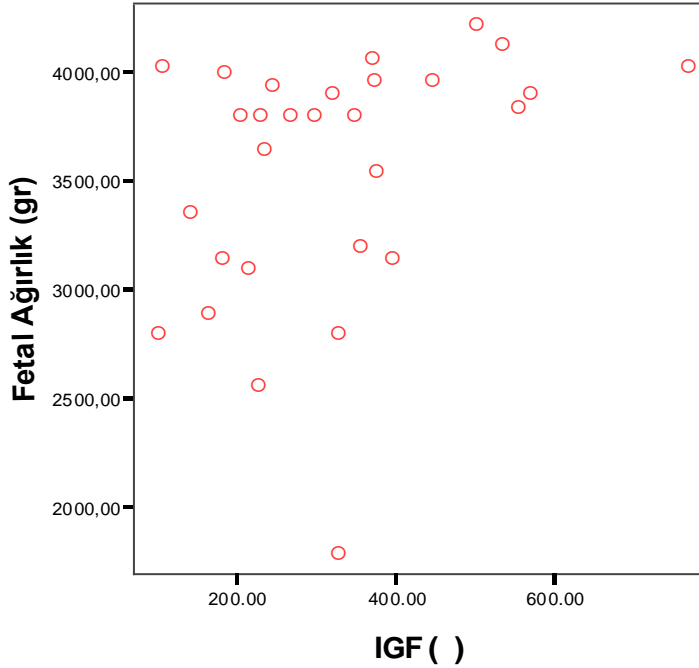
Gestasyonel diabetes mellituslu grupta, sigara içen gebelerin bebeklerinin ortalama ağırlığı (3475 ± 460 gr) sigara içmeyenlerinkinden (3557 ± 585 gr) anlamlı bir fark göstermiyordu ($p=0.54$). Bu gruptaki gebelerden hipertansif olanların yenidoğanlarının ortalama ağırlığı da (3185 ± 870 gr) tansiyon sorunu olmayanlarinkinden (3579 ± 557 gr) farklı değildi ($p=0.32$). Regresyon analizinde de sigara kullanımı ($B= -0.026$; $p=0.89$) veya hipertansiyonun ($B= -0.259$; $p=0.17$) yenidoğan ağırlığı üzerine bir etkisi belirlenemedi.

IGF düzeyleri gestasyonel diabetes mellituslu gebe grubumuzda da yenidoğan ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki gösteriyordu ($r=0.423$; $p=0.022$) (Şekil 3). Regresyon analizine IGF de dahil edildiğinde ortaya çıkan yeni modelde ($R^2=0.127$; $p=0.058$), gebelikte edinilen kilo ($B=0.246$; $p=0.20$) istatistiksel anlamlılığını kaybediyor ve IGF yenidoğan ağırlığının bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıkıyordu ($B=1.316$; $p=0.058$). Bu bulgunun nedeni IGF ile gebelikte edinilen kilo arasındaki istatistiksel anlamlılığa yakın doğrusal ilişkiydi ($r=0.353$; $p=0.060$).

Diabetes mellituslu gebe grubunda da C-peptid ile yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($r= -0.028$; $p=0.88$). Regresyon analizine göre de, ne C-peptid düzeyleri ($B= -0.288$; $p=0.11$), ne de gestasyonel diabetes mellitus tanısının 200 mg/dL'nin üzerinde bulunan bir 50 gr glukoz tarama testine göre veya OGTT sonucunda konulmuş olması ($B= -0.171$; $p=0.36$) yenidoğan ağırlığı üzerinde belirleyici bir rol oynamıyordu.

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı 50 gr glukoz tarama testinin 200 mg/dL'nin üzerinde bulunması ile konulan yedi olgudan dördü (%57.1),

OGTT sonucuna göre konulan 22 olgudan ise 17'si (%77.3) sadece diyetle tedavi edilmişler, diğer gebelere ise insülin de verilmişti. İnsülin kullanım oranları bu iki grup arasında farklı değilken ($p=0.28$), insülin kullanan (3333 ± 825 gr) ve kullanmayan (3634 ± 437 gr) gebelerin yenidoğan ağırlıkları arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p=0.62$).



Şekil 3: IGF-I düzeyi ile Fetal ağırlık dağılımı

Yenidoğan ağırlığını belirlemeye yönelik regresyon analizinde de, insülin veya sadece diyetle tedavi istatistiksel anlamlı bir belirleyici olarak yer bulmuyordu ($B= -0.195$; $p=0.29$).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı 50 gr glukoz tarama testinin 200 mg/dL'nin üzerinde bulunması ile konulan olgulardan ikisinin (%28.6), OGTT sonucuna göre konulanlardan ise dördünün (%18.2) takiplerinde kan glukoz profili regüle bulunmadı. İki grup arasında kan glukoz profili açısından anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.46$), kan glukozu regüle olanların oranı

insülin tedavisi alanlarla (6/8; %75) sadece diyet uygulananlar (17/21; %81) arasında da farklılık göstermiyordu ($p=0.54$).

Kan glukozu regüle olan (3520 ± 561 gr) ve olmayan (3672 ± 647 gr) gebelerin yenidoğan ağırlıkları arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p=0.23$). Yenidoğan ağırlığını belirlemeye yönelik regresyon analizinde de, kan glukoz profilinde regülasyonun sağlanmış olması istatistiksel anlamlı bir belirleyici olarak yer bulmuyordu ($B=0.063$; $p=0.76$).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı OGTT sonucunda konulan 22 gebeden 11'nde testte iki değer, sekizinde üç değer ve üçünde dört değer pozitif bulunmuştu. Bu iki grup arasında demografik özellikler, vücut yapısı özellikleri, IGF ve C-peptid veya doğumda gebelik haftası açısından fark saptanmazken, yenidoğan ağırlığı OGTT'de üç veya dört değer yüksek bulunduğu grupta anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 13).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısının OGTT sonucunda konulduğu bu grupta, yaş ($r= -0.301$; $p=0.17$), gravida ($r= -0.038$; $p=0.87$) veya parite ($r=0.043$; $p=0.85$) gibi demografik değişkenler ile yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Gebelik öncesi vücut ağırlığı ($r=0.237$; $p=0.29$) ve vücut kitle indeksi ($r=0.181$; $p=0.42$) de yenidoğan ağırlığı üzerine etkili bulunmazken, gebelikte edinilen kilo artışı ile yenidoğan ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki belirlendi ($r=0.448$; $p=0.037$). Çoklu regresyon analizine göre de ($R^2=0.245$; $p=0.019$), gebelikte edinilen kilo artışı yenidoğan ağırlığının en önemli bağımsız belirleyicisiydi ($B=57.8$; $p=0.019$).

Bu gruptaki gebelerden, sigara içenlerin bebeklerinin ortalama ağırlığı (3475 ± 460 gr) sigara içmeyenlerinkinden (3631 ± 560 gr) anlamlı bir fark göstermiyordu ($p=0.43$). Benzer şekilde hipertansif olguların yenidoğanlarının ortalama ağırlığı da (3800 gr) tansiyon sorunu olmayanlarinkinden (3608 ± 556 gr) farklı değildi ($p=0.94$). Regresyon analizinde de sigara kullanımı ($B= -$

0.059; p=0.77) veya hipertansiyonun (B= -0.015; p=0.94) yenidoğan ağırlığı üzerine bir etkisi belirlenemedi.

Tablo 13: OGTT***** sonucuna göre grupların özellikleri

	OGTT'de yüksek 3 veya 4 değer	OGTT'de yüksek 2 değer	P*
Yaş	30.2 ± 8.2	32.7 ± 6.9	0.40
Gravida	2.6 ± 3.2	2.5 ± 1.8	0.52
Parite	1.2 ± 2.3	1.0 ± 1.1	0.56
Abortus	0.5 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.75
Canlı Doğum	1.2 ± 2.3	0.7 ± 1.2	0.75
Boy (cm)	162 ± 5	161 ± 5	0.90
Vücut ağırlığı** (kg)	83.5 ± 14.4	75.6 ± 7.1	0.22
VKI*** (kg/m²)	31.8 ± 4.2	29.1 ± 2.7	0.15
Gebelikte edinilen (kg)	12.1 ± 5.7	10.4 ± 3.3	0.33
IGF**** (ng/ml)	367.4 ± 198.2	296.4± 72.5	0.48
C-peptid (ng/ml)	3.2 ± 2.6	3.6 ± 3.1	0.52
Gebelik süresi (hafta)	38.5 ± 0.8	37.9 ± 1.5	0.44
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3901 ± 209	3331 ± 631	0.002

* Mann-Whitney U-testi

** Gebelik öncesi

*** Vücut kitle indeksi

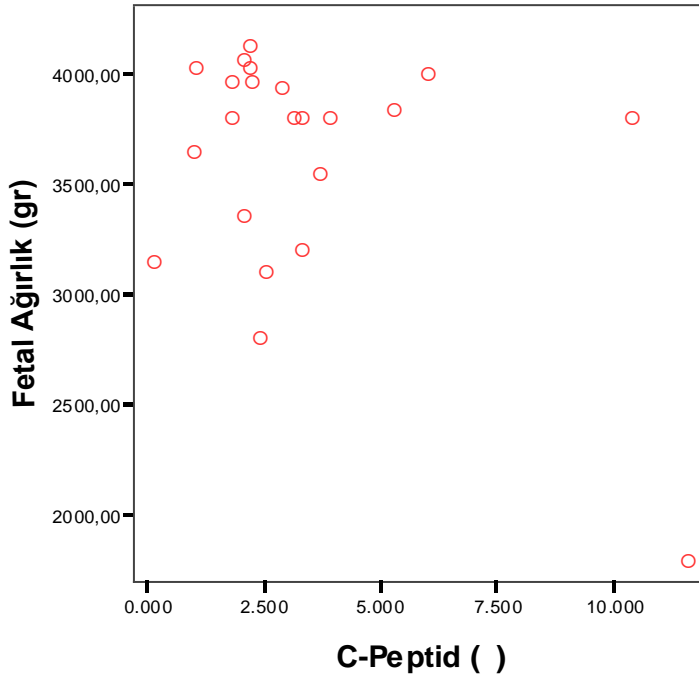
**** İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)

*****Oral glukoz tolerans testi (mg/dl)

OGTT sonucunda gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebelerde IGF düzeyleri ile yenidoğan ağırlığı arasında bir ilişki belirlenemezken (r=0.142; p=0.53), C-peptid düzeyleri yenidoğan ağırlığı ile istatistiksel anlamlılığa yakın ters bir korelasyon gösteriyordu (r= -0.414; p=0.056) (Şekil 4).

Yenidoğan ağırlığının belirleyicilerini tanımlamak için yapılan regresyon analizine dahil edildiklerinde, ne IGF (B= -0.124; p=0.59), ne de C-peptid (B= -0.230; p=0.31) oluşan modelde istatistiksel olarak anlamlı bir değer taşıyorlardı. Ancak gebelikte edinilen kilo regresyon analizine dahil edilmediğinde oluşan yeni modelde ($R^2=0.171$; p=0.056), C-peptid yenidoğan ağırlığının istatistiksel anlamlılığa yakın bir belirleyicisi olarak ortaya çıkıyordu (B= -80.7; p=0.056). Bu bulgunun nedeni C-peptid ile gebelikte edinilen kilo arasındaki istatistiksel anlamlı ters ilişkiydi (r= -0.477; p=0.025).

Gestasyonel diabetes mellitus varlığını tanımlayan OGTT'nin etkisi de regresyon analizi ile araştırıldığında, oluşan modelde ($R^2=0.431$; p=0.005), C-peptid (B= -74.1; p=.041) ile beraber OGTT'de iki değere karşın üç veya dört değer anormal olarak saptanmış olmasının da yenidoğan ağırlığının bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya çıkıyordu (B=542.9; p=0.008).



Şekil 4: C-peptid düzeyi ile Fetal ağırlık dağılımı

Yenidoğan ağırlığı üzerinde belirleyici olduğu tanımlanan OGTT'nin dört değeri ayrı ayrı irdelendiğinde, 1. ve 2. saat değerleriyle C-peptid, 2. ve 3. saat değerleri ile ise yenidoğan ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tanımlandı (Tablo 14).

Tablo 14:OGTT değerlerinin yenidoğan ağırlığı,IGF-I ve C-peptid ile karşılaştırılması

OGTT	Yenidoğan ağırlığı	IGF	C-peptid
Açlık kan glukozu	r=0.313 (p=0.16)	r= -0.135 (p=0.55)	r=0.309 (p=0.16)
1. saat kan glukozu	r=0.093 (p=0.68)	r= -0.212 (p=0.34)	r=0.645 (p=0.001)
2. saat kan glukozu	r= -0.408 (p=0.059)	r= -0.060 (p=0.79)	r=0.597 (p=0.003)
3. saat kan glukozu	r=0.460 (p=0.031)	r= -0.009 (p=0.97)	r= -0.105 (p=0.64)

Yenidoğan ağırlığının belirleyicilerini tanımlamak için kullanılan regresyon analizine OGTT'nin dört değeri de eklendiğinde oluşan yeni modelde ($R^2=0.698$; $p<0.001$), OGTT'de iki değere karşın üç veya dört değer anormal olarak saptanmış olması yerini korurken ($B=585.7$; $p=0.002$), OGTT'nin 1. ve 2. saat değerleriyle korele olduğu gösterilmiş olan C-peptid ($B=0.061$; $p=0.73$) ve gebelikte edinilen kilo ($B=0.095$; $p=0.59$) istatistiksel anlamlılıklarını yitiriyor, buna karşın OGTT'nin 2. ($B= -9.026$; $p<0.001$) ve 3. saat ($B=5.314$; $p=0.054$) değerleri yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicileri olarak modele dahil oluyorlardı.

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı OGTT sonucuna göre konulan gebelerden insülin tedavisi uygulanan beş hastanın bebeklerinin ortalama ağırlığı (3350 ± 935 gr) sadece diyetle regüle edilmeye çalışılan 17 gebeninkinden (3695 ± 375 gr) farklı bulunmadı ($p=0.70$).

Bu olgulardan kan glukozu regüle olan 18'inin ortalama yenidoğan ağırlığı (3591 ± 541 gr), optimal regülasyonun sağlanamadığı dört

hastaninkinden (3731 ± 624 gr) istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermiyordu ($p=0.26$).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı OGTT sonucunda konulmuş olan bu grupta, yenidoğan ağırlığının bağımsız belirleyicilerini tanımlamak için kullanılan regresyon analizine girildiklerinde ise, ne insülin veya diyetle tedavi ($B= -0.134$; $p=0.39$), ne de kan glukoz profilinde regülasyonun sağlanabilmiş olması ($B= -0.032$; $p=0.82$) kendilerine istatistiksel olarak anlamlı bir yer bulamıyordu.

Çalışma grubumuzdaki yenidoğanların, tümü diabetes mellituslu anne bebeklerinde olmak üzere, sekizinde (%12.3) hipoglisemi saptandı. Diabetes mellituslu annelerin yenidoğanlarında hipoglisemiye rastlanma sıklığı (8/31; %25.8) kontrol grubundan (0/34) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$).

Tüm yenidoğan hipoglisemilerine diabetes mellituslu anne bebeklerinde rastlandığı için sadece bu grup dikkate alındığında, hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin annelerinin demografik ve vücut yapısı özellikleri, IGF ve C-peptid düzeyleri veya doğumda gebelik haftaları farklı değilken, ortalama yenidoğan ağırlığı hipoglisemi gelişen grupta istatistiksel anlamlılığa yakın olacak şekilde daha yüksekti (Tablo 15).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı 50 gr glukoz tarama testinin 200 mg/dL'nin üzerinde saptanması ile konulan yedi gebeden birinin bebeğinde (%14.3) hipoglisemi gelişirken, hipoglisemi oranı tanının OGTT sonucuna göre konulduğu gebelerde %31.8 (7/22) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.35$).

Bu gebelerden insülin tedavisi uygulanan sekizinden ikisinin (%25) bebeğinde hipoglisemi saptanırken, sadece diyet uygulanan olguların yenidoğanlarında hipoglisemiye rastlanma oranı %28.6 (6/21) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.62$).

Aynı grupta kan glukozu regüle seyreden gebelerin bebeklerinde %17.4 (4/23) olarak belirlenen hipoglisemi oranı, regülasyonun sağlanamadığı olgularda (4/6; %66.7) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p=0.033).

Tablo 15:Yenidoğanda hipoglisemi gelişen olguların özellikleri

	Yenidoğanda Hipoglisemi		P*
	Var	Yok	
Yaş	30.9 ± 5.6	32.1 ± 7.6	0.71
Gravida	1.8 ± 0.9	3.2 ± 3.0	0.16
Parite	0.5 ± 0.5	1.4 ± 1.8	0.19
Abortus	0.3 ± 0.5	0.8 ± 2.0	0.71
Canlı Doğum	0.5 ± 0.5	1.1 ± 1.8	0.61
Boy (cm)	160 ± 5	163 ± 4	0.17
Vücut ağırlığı** (kg)	75.4 ± 6.7	82.9 ± 12.0	0.13
VKi*** (kg/m²)	29.4 ± 2.3	31.2 ± 3.8	0.26
Gebelikte edinilen (kg)	9.6 ± 5.0	11.0 ± 4.6	0.52
IGF**** (ng/ml)	381.8 ± 223.1	290.8± 118.4	0.39
C-peptid (ng/ml)	3.2 ± 3.4	3.6 ± 2.5	0.30
Gebelik süresi (hafta)	37.8 ± 1.7	37.9 ± 1.4	0.95
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3666 ± 799	3461 ± 491	0.054

* Mann-Whitney U-testi

** Gebelik öncesi

*** Vücut kitle indeksi

**** İnsülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor)

Diabetes mellituslu gebelerin yenidoğanlarında gelişmesi muhtemel hipogliseminin öngörülebilmesi amacıyla kullanılabilecek değişkenleri belirlemek için oluşturulan lojistik regresyon modeline (R²=0.240; p=0.022) girebilen tek bağımsız belirleyici kan glukoz regülasyonunun sağlanabilmesi iken (B= -2.251; p=0.028), yenidoğan ağırlığı (skor=0.214; p=0.64), IGF

(skor=0.061; p=0.81) veya C-peptid (skor=0.223; p=0.64) bu modelde istatistiksel bir değer taşımıyorlardı.

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı OGTT sonucuna göre konulmuş olan gebelerin bebeklerinde ortalama olarak %31.8 (7/22) olan yenidoğan hipoglisemisi oranı, OGTT'de iki değerin yüksek olarak saptanmış olduğu olgularda %18.2 (2/11) iken, üç veya dört değerin yüksek bulunduğu olgularda %45.5 (5/11) idi. Ancak bu belirgin fark olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p=0.18).

OGTT'de elde edilen değerlerden açlık kan glukozu ile 1. ve 3. saat kan glukozu değerleri bebeklerinde hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen gebeler arasında farklılık göstermezken, ortalama 2. saat kan glukozu değeri yenidoğan hipoglisemisi gelişen bebeklerin annelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 16).

Tablo 16:Yenidoğan hipoglisemisi gelişen olgularda OGTT değerleri

OGTT*	Yenidoğanda Hipoglisemi		P**
	Var	Yok	
Açlık kan glukozu	94.9 ± 6.1	101.9 ± 14.7	0.49
1. saat kan glukozu	203.6 ± 4.5	201.3 ± 22.2	0.41
2. saat kan glukozu	215.6 ± 46.3	179.3 ± 28.5	0.047
3. saat kan glukozu	154.3 ± 37.7	149.6 ± 30.5	0.58

* Oral glukoz tolerans testi (mg/dL)

** Mann-Whitney U-testi

Bu gruptaki gebelerden insülin tedavisi uygulanan beşinden birinin (%20) bebeğinde hipoglisemi saptanırken, sadece diyet uygulanan olguların yenidoğanlarında hipoglisemiye rastlanma oranı %35.3 (6/17) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.48).

Kan glukozu regüle seyreden gebelerin bebeklerinde %22.2 (4/18) olarak belirlenen hipoglisemi oranı, regülasyonun sağlanamadığı olgularda (3/4; %75) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.040).

Bu gruptaki gebeler dikkate alındığında, yenidoğanlarda gelişmesi muhtemel hipogliseminin öngörülebilmesi amacıyla kullanılacak değişkenleri belirlemek için oluşturulan lojistik regresyon modeline ($R^2=0.321$; p=0.014) girebilen bağımsız değişkenler kan glukoz regülasyonunun sağlanabilmesi (B=2.494; p=0.066) ve OGTT'de 2. saat kan glukozu değeri (B=0.029; p=0.055) iken, yenidoğan ağırlığı (skor=0.448; p=0.50) veya IGF (skor=0.162; p=0.69) bu modelde istatistiksel bir değer taşıyorlardı.

Hipoglisemi gelişen yenidoğanların annelerinde (3.3 ± 3.7) hipoglisemi gelişmeyenlerinkinden (3.5 ± 2.4) istatistiksel olarak anlamlı olmasa (p=0.12) dahi daha düşük olan C-peptid de lojistik regresyon analizine dahil edildiğinde, oluşan yeni modelde ($R^2=0.335$; p=0.011) OGTT'nin 2. saatindeki kan glukozu değeri yerini korurken (B=0.061; p=0.025) kan glukoz regülasyonunun sağlanabilmesi değerini kaybediyor (skor=1.821; p=0.18), onun yerini ise C-peptid alıyordu (B= -0.553; p=0.064). Bu bulgunun nedeni araştırıldığında, kan glukozu regüle olan gebelerin ortalama C-peptid düzeylerinin (3.8 ± 3.0) regülasyon sağlanamayanlardan (1.9 ± 0.6) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu izleniyordu (p=0.022).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız maternal-perinatal morbidite ve mortalitede etkili olan diabetes mellitusun gebelik üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla riskli gebelikleri önceden tespit edebilecek yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini planlamaktadır. Toplumdaki gebeliklerin %1-14'ünün GDM ile, % 0.5'inin pregestasyonel diabetes mellitus ile komplike olduğu bilinmektedir(2,3). Bu oran risk altındaki anne ve bebek sayısının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

Plasentadan salgılanan başta HPL olmak üzere prolaktin, progesteron ve kortizol gibi hormonlar periferik dokularda insülin direnci oluştururlar. GDM ve tip 2 DM'un başlangıç aşaması insülin direnci evresidir(86,87). Gebelikte diabetes mellitusun tanı ve tedavisi makrozomi, operatif doğum ve omuz distosisi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Ancak tedaviye rağmen makrozomi gelişiminin önlenememesi, yeni tanı yöntemlerinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Çalışmamız da bu amaçla planlanmıştır.

Çalışmamızdaki grupların demografik özellikleri incelendiğinde diabetes mellituslu gebelerin gravida ve parite sayıları artmış ortalama yaşa paralel olarak kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. İleri yaş, artmış gebelik öncesi vücut kitle indeksi, parite, ailede diyabetes mellitus, önceki gebeliklerinde obstetrik problemler ve makrozomik bebek doğurma öyküsüne diabetes mellituslu gebelerde daha sık rastlanmaktadır(88,89,90) .

Çalışmamızda grupların vücut yapıları karşılaştırıldığında ise ortalama boy açısından fark saptanmazken, diabetes mellituslu gebelerin gebelik öncesi vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ortalama vücut kitle indeksleri diabetes mellituslu grupta 30.7 ± 3.5 , kontrol grubunda 28.8 ± 3.9 olarak hesaplanmıştır. Amerikan Diabet Birliği ve ACOG gebelik öncesi vücut kitle indeksleri 27 kg/m^2 ve üstünde olan gebelerin ilk antepartum vizitte diabetes mellitus

açısından taranmasını, eğer negatif çıkarsa testin 24-28. haftalarda tekrarlanmasını önermektedir(2,5). Vücut kitle indeksleri arttıkça Tip 2 DM ve değişik derecede glukoz intoleransı açığa çıkma riski artmaktadır. Bu risk 27'kg/m² de yaklaşık 4-5 katı iken 35 kg/m²' nin üstünde 40 mislini bulmaktadır (91,92).

Çalışmamızda gruplar arasında ortalama abortus ve canlı doğum sayıları arasında fark saptamadık.

Diabetes mellituslu gebelerde makrozomi ve açıklanamayan fetal kayıpların (in-utero mort fetus) insidansı gebelik haftası ilerlediğinde giderek arttığından spontan travay çoğunlukla beklenmemektedir. Genellikle indüksiyon ya da sezaryenle gebelik sonlandırılmaktadır(8,93,94,95). Bu nedenler, diabetes mellituslu gebeliklerdeki artmış sezaryen oranlarını açıkladığı gibi, bu komplikasyonlar DM'a bağlı preterm doğumun sebebi olarak da gösterilmektedir. Bununla birlikte diabetes mellitusa bağlı komplikasyonlardan bağımsız olarak Monique M. Hedderson ve arkadaşları değişik derecelerdeki glukoz intoleransını spontan erken doğumla ilişkili bulmuştur(96). Çalışmamızda gebelik süresi iki grup arasında fark göstermemektedir. Ortalama doğum haftası 38.1±1.2 hafta bulunmuştur.

Preeklampsi toplumda yaklaşık % 6 oranında görülmektedir ve gebeliğe bağlı en önemli komplikasyonlardan biridir. Sibai ve arkadaşları pregestasyonel diabetes mellitusu olan gebelerde preeklampsiye 2-3 kat daha sık rastlandığını bildirmiştir(11). Bir çok çalışma değişik derecedeki insülin direnci ve glukoz intoleransının gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularının patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir(5,8,97,98). Bizim çalışmamızda hiçbir gebede preeklampsi veya süperempoze preeklampsi gözlenmemiştir. Diabetes mellituslu gebelerde sık rastlanan bir diğer durum da polihidramniostur. Polihidramnios insidansı yaklaşık % 3-32 arasında olup normoglisemik kontrollerle karşılaştırıldığında diabetes

mellitusu olanlarda 30 kata kadar daha sık görülür(3,99). Ancak çalışmamızda her iki grup gebede de belirgin polihidramnios gelişmemiştir.

Diabetes mellituslu gebeliklerde, en korkulan komplikasyon intrauterin açıklanamayan ölümdür. Bizim çalışmamızda diabetes mellituslu gebe grubumuzda 2 olgunun gebeliği intrauterin ölümlerle sonuçlandı. Kontrol grubunda fetal kayıp yaşanmamakla beraber bu fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu. İntrauterin ölümlerin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Salvasen ve arkadaşları diabetes mellituslu gebeliklerde fetal pH' nın azalmış; CO₂, laktat ve eritropoetin değerlerinin ise artmış olduğunu bildirmiştir(100).

Fetal makrozomi, diabetes mellituslu gebeliklerdeki en önemli komplikasyonlardan biridir. Fetal makrozomi normoglisemik gebelerde %8-14 oranında görülürken diabetes mellituslu gebelerde % 25-40 oranında görülür(3,8). Makrozominin karşımıza çıkardığı en önemli problem omuz distosisi ile ilgili zor doğumlardır. Omuz distosisi normoglisemik gebelerde %0.3 - %0.5 arasında görülürken diabetes mellituslu gebelerde 2-4 kat daha sık görülür(5,8,101). Olası omuz distosisi ihtimaline karşı yapılan sezaryen oranları oldukça yüksektir. Bu gebeliklerde sezaryen oranları değişik merkezlerde %50-80 arasında bildirilmektedir(5). Biz de benzer şekilde diabetes mellituslu grupta %71, kontrol grubunda % 55.9 oranında sezaryen oranı saptadık. Sezaryen oranları iki grup arasında fark göstermiyordu. Ancak çalışmamızda hiçbir hastada omuz distosisine rastlanmadı. Bu durum sadece iki gebeye makrozomi nedeni ile sezaryen uygulandığı düşünülürse çalışma grubumuzdaki zaten yüksek olan sezaryen oranına bağlanabilir.

Çalışmamızda diabetes mellituslu gebelerin ortalama C-peptid düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. C-peptid düzeyinin endojen salgılanan insülin miktarını gösterdiği düşünülürse, bu olgulardaki hiperinsülinemi, insülin rezistansının bir göstergesi olabilir.

İnvitro çalışmalarda IGF-I üretiminin insülin tarafından reseptör veya postreseptör mekanizmalarla düzenlendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur(67). Ayrıca insülin, hepatik düzeyde bağlayıcı protein üretimini etkileyerek IGF-I bioaktivitesini düzenler(68). Hiperinsülinemi varlığında oluşan bu etki, benzer şekilde bizim çalışmamızda da tüm gebelerde C-peptid ve IGF-I arasında pozitif korelasyon gösteren ilişki ile gösterilmiştir. Ancak bu ilişki sadece diabetes mellituslu grup ele alındığında saptanmamıştır. Bu sonuç olgu sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi, IGF-I artışına sebep olabilecek başka etyolojik faktörlerin varlığına da işaret ediyor olabilir.

Liu ve arkadaşları maternal plazma IGF-II ve IGFBP-I düzeylerinin tip1 ve tip 2 DM'li gebelerde, normal gebelerden yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Kordon plazma düzeyi ile maternal plazma düzeyi arasında benzerlik olduğunu bildirmişlerdir.(102)

IGF-I düzeyinde gestasyonel yaş arttıkça ortaya çıkan dinamik değişiklikler mevcuttur. Literatürde IGF-I düzeyinin normal ve diabetes mellituslu gebelerde 34. gebelik haftasına kadar yükseldiğini, 36.haftadan sonra ise düşmeye başladığını gösteren çalışmalar vardır(80,84). Ancak örnekleme zamanlarında ki değişiklikler nedeniyle IGF-I düzeyi ile makrozomi arasındaki ilişki tanımlanamamıştır.

Finn F. ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada gebelik boyunca 30. haftaya kadar 4 haftada bir, sonra da doğuma kadar 2 haftada bir IGF-I ve IGF-II seviyelerini anne serumunda ölçmüşlerdir. Sonuç olarak, diabetes mellituslu gebelerde makrozomi, anne serumunda yüksek düzeyde IGF-I ve II düzeyindeki artışla ilişkili bulunmuştur(103). Ancak bu çalışmada birden fazla ölçüm söz konusudur. Bizim çalışmamızda ise daha önceki çalışmalarda IGF-I düzeyinin maksimuma ulaştığı 28-34. gebelik haftasında ki tek ölçümün sonucunda IGF-I düzeyi yenidoğan ağırlığı ile doğrusal bir ilişki göstermiştir. Bu sonuç diabetes mellitus varlığından bağımsızdır.

Çalışmamızda ayrıca yenidoğan ağırlığı ile ilişkili bağımsız belirleyici olarak gebelikte edinilen kilo ve hipertansiyon tespit edilmiştir.

Çalışmamızda diabetes mellituslu anne bebekleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iri saptandı. Yenidoğan ağırlığını etkileyen bağımsız değişkenler birlikte değerlendirildiğinde ise IGF-I bağımsız belirleyici değerini kaybetmiştir. Gebelikte edinilen kilo ile IGF-I arasında ise doğrusal bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç obezitenin doğrudan neden olduğu insülin rezistansının IGF-I üzerindeki etkisine bağlanabilir. Ayrıca serum serbest IGF-I düzeyinin IGFBP-I tarafından düzenlendiği düşünüldüğünde hiperinsülineminin IGFBP-I düzeyinde azalma dolayısıyla IGF-I düzeyinde artışa neden olduğu söylenebilir. Heald ve arkadaşları ise bu durumun tersine tip 2 DM'de IGFBP-I düzeylerinin arttığını ve IGF-I düzeylerinin azaldığını birçok araştırmacıya çelişkili olacak şekilde göstermişlerdir(104). Bu durumu hiperinsülinemiye rağmen IGFBP-I'nin yükselmesini, pankreastan insülin salınımı ile karaciğerin insülin duyarlılığının kompleks bir etkileşimi şeklinde açıklamışlardır.(105)

Çalışmamızın bir diğer sonucu C-peptid ile yenidoğan ağırlığı arasında ilişki saptanamamasıdır. Bu durum literatür ile ters düşmektedir . Valensise ve arkadaşlarının çalışmasında midgestasyonel açlık C-peptid düzeyi ile fetal makrozomi ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada C-peptid cut-off değeri 2.9ng/ml olarak tespit edilmiştir(60). Diabetes mellituslu gebelerde makrozominin klasik olarak fetal hiperinsülinizme bağlandığı düşünülürse çalışmamızın sonucu bu duruma ters düşmektedir. Bu durum makrozominin insülin etkisi dışında başka faktörlere de (IGF-I,IGF-II) bağlanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda DM tanısı OGTT ile konulmuş gebelerde, üç veya dört değer yüksek saptananlarda yenidoğan ağırlığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Yenidoğan ağırlığı özellikle OGTT'nin 2. ve 3. saat değeri ile ilişkilidir. Tanı sonrasında ise tedavinin diyetle yada insülin ile yapılmış

olması yenidoğan ağırlığını etkilememektedir. Aynı şekilde kan glukoz profilinde regülasyonu sağlamanın da yenidoğan ağırlığı üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda rastlanmasa da doğum travmaları, artmış erken doğum, preeklampsi, maternal diabetes mellitusa bağlı metabolik düzensizlikler sonucunda diabetes mellituslu annelerin bebekleri düşük apgar puanları ile doğar ve yüksek yoğun bakım ihtiyacı duyarlar. JM. Brudenel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde fetal distres oranlarını % 21-33 , perinatal mortaliteyi ise %5 civarında bildirmiştir(106). Çalışmamızda antepartum dönemde kaybedilen iki bebek haricindeki tüm yenidoğanların 5. dakika APGAR skorları 7'nin üzerindedir.

Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diabetes mellitusu olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve önemli bir perinatal ölüm nedenidir(5,8,17,107). Çalışmamızda hiçbir yenidoğanda anomaliye rastlanmamıştır. Bu durum tüm gebelerimizin obstetrik açıdan takipli olması ve rastlanılan konjenital anomalili fetusların erken dönemde sonlandırılması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer bulgu yenidoğan hipoglisemisidir. Diabetes mellituslu annelerin bebeklerinde özellikle glisemi kontrolü kötü olanlarda sıkça görülür. Neonatal hipoglisemi, insüline bağlı diabetes mellitusu olan annelerin bebeklerinde % 25-40, gestasyonel diabetes mellitusu olan annelerin bebeklerinde % 10-30 oranında ortaya çıkmaktadır(108). Eğer bebeğin glikoz düzeyi 40mg/dl 'nin altına düşerse tedaviye başlanır(3,5,7,8,32). Makrozomi hipoglisemi için bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada hipoglisemi, makrozomik bebeklerin % 47' sinde, makrozomik olmayan bebeklerin %2'inde görülmüştür(109). Bizim çalışmamızda da hipoglisemi gelişen bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı olacak şekilde daha yüksekti.

Çalışma grubumuzda hipoglisemi saptanan yenidoğanların tümünün diabetes mellituslu anne bebeği olduğu gözlemlendi. Diabetes mellituslu annelerin yenidoğanlarında hipoglisemiye rastlanma sıklığı %25.8 idi. Hipoglisemi saptanan olgular değerlendirildiğinde yenidoğan ağırlıklarının belirgin fazla olduğu ve bu olguların annelerinde istatistiksel anlamlı olacak şekilde kan glukoz regülasyonunun sağlanamadığı görülmüştür. Ayrıca yenidoğanlarında hipoglisemi gelişen annelerde daha düşük C-peptid düzeyi saptanmıştır. Bu bulgu lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise kan glukoz regülasyonunun sağlanması değerini kaybederek yerini C-peptide bırakıyordu. Bu durum kan glukozu regüle olan gebelerin C-peptid düzeylerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın en yeni bulgusu, neonatal dönemde oldukça önemli olan hipogliseminin tespitinde, diabetes mellituslu gebelerde 28-34. gebelik haftaları arasında ölçülecek tek bir C-peptid düzeyinin indikatör olarak kabul edilebilmesidir. Ancak bu sonucun normoglisemik annelerin hipoglisemi saptanan yenidoğanları için geçerli olup olmadığı çalışmamızın cevaplayamayacağı sorulardandır. Çalışmamızda kontrol grubunda yenidoğanlarda hipoglisemi saptanmaması bu açıdan sınırlı kalmamıza sebep olsa da, geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda diabetes mellitus'un patogenezinde oldukça önemli bir yere sahip olan insülin direnci, C-peptid düzeyi ölçülerek araştırılan endojen hiperinsülineminin IGF-I'in serum düzeylerini etkilediği, fetal büyüme üzerine etkisi bir çok çalışma ile kanıtlanmış olan IGF-I düzeyi artışının fetal ağırlık ile ilişkisi saptanmıştır. Tekil gebeliklerde 28-34. haftalar arasında ölçülecek tek IGF-I düzeyinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle diabetes mellituslu gebelerde, makrozomi tespitinde maternal IGF-I düzeyinin hem basit uygulanabilir hem de prediktif değeri yüksek olan bir belirteç olduğu saptanmıştır. Ayrıca yeni bir bulgu olarak diabetes mellituslu anne

bebeklerinde hipogliseminin öngörülmesinde maternal C-peptid düzeyinin anlamlı olan bir indikatör olduğu ortaya koyulmuştur. Çalışmamızın bulgularına dayanarak gebeliğin 28-34. haftalarında alınacak tek bir örnekle risk belirleme imkanını ve bu risklere karşı önceden hazırlıklı olabilmeyi sağlayan değerli veriler elde edilmiştir.

Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde fetal, maternal ve neonatal komplikasyonların arttığı bilinmektedir. Bu gebeler yüksek riskli gebelikler olarak kabul edilmelidir. Pregestasyonel, gestasyonel dönemlerde; uygun tanı ve tedavi yaklaşımları ile, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin mümkün olabilecek en düşük düzeye indirilmesi hedeflenmeli ve sağlanmalıdır. Yeni yasal değişikliklerle pek çok obstetrisyen yakın bir gelecekte maddi manevi tazminat problemleri ile karşı karşıya kalacaktır. Fetal ağırlığın gebelik süresince ve intrapartum doğru olarak değerlendirilmesinin, makrozomik olan fetüslerin öngörülebilir risklerinin farkedilmesi ve gerekli önlemlerin alınması ve doğum şeklinin belirlenmesinde yarar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005
2. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003
3. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,2002
- 4.Engleau MM. The epidemiology of diabetes and prgnancy in the US, 1988. Diabetes Care 1995;18:1029
5. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al:Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes Care, Volume 20, No 7; 1997
7. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
- 8.Cunningham FG. Diabetes. Williams Obstetrics 2001; 1360-1377
- 9.Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 2003;326-338
10. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. Acta Endocrinol 79,709, 1995
11. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv; 6,6A, 1999
12. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal- Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
13. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Lancet 346:157, 1995
14. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 182:364, 2000

15. Garner PR, D'Alton ME et al: Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 163:505, 1990
16. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely: Hypertension in Pregnancy. A manifest of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 37:232-239, 2001
17. 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: 343-350, 1997
18. Cullen MT, Reece EA et al; The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 13:449, 1996
19. IF Casson, CA Clarke et al: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*;315:275-278, 1997
20. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* ;89:1217-1220, 2003
21. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care* 27:2819-2823, 2004
22. Billy W.H. Chan, Kwok-siu Chan, Tsuyoshi Koide: Maternal Diabetes Increases the Risk of Caudal Regression Caused by Retinoic Acid: *Diabetes* 51:2811-2816, 2002
23. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K: Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 54 :171 –182, 1996
24. Reece AE. Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin. Obstet. And Gynecology*; 43(1):32-45, 2000
25. Schaefer –Graf UM et al: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182:313, 2000
26. Blayo A, Mandelbrot L: Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab*: 30(6):575-80, 2004
27. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birt weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 16:241-249, 1997

28. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15:1251, 1992
29. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L: Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 60:173, 2001
30. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 7:292, 1998
31. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician* 64(1): 169-70, 2001
32. S Virjee, S Robinson, G Johnston : Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med* 94:502-509, 2001
33. Hod M. Gestational diabetes mellitus :is it a clinical entity? *Diabetes Rev.* 1995;3:603-613
34. Garner PR: Type 1 diabetes and pregnancy. Correspondence. *Lancet* 346:966, 1995
35. Hanson U, Persson B: Outcome of pregnancies complicated by type 1 insülindependent diabetes in Sweden: Acute pregnancy complications. *Am J Perinatol* 10:330, 1993
36. 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:326-337,2003
37. Tennekoon KH, Pathmaperuma AN, Senanayake L, Karunanayake EH Insulin-like growth factors-I and -II and insulin-like growth factor binding protein-1 during normal pregnancy: pattern of secretion and correlation with other placental hormones. *Ceylon Med J.* 2007 Mar;52(1):8-13.
38. Puavalai G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a post receptor defect in insulin action .*J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:247
39. Catalano P. Longitudinal changes in insülin release and insülin rezistance in non-obese pregnant women. *Am J obstetric Gynecol* 1991;165:1667
40. Butte N. Carbohydrate and lipid metabolizm in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am j Clin Nutr* 2000;71: 1256-61

41. Fanaroff AA: Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12. 1997; Page 203-237
42. Langer O: Prevention of macrosomia. Baillieres Clin Obstet Gynecol 5(2):333, 1991.
43. Posner BI: Insulin receptors in human and animal placental tissue. Diabetes 23:209, 1974.
44. Langer O, Kozlowski S, Brustman L: Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: A longitudinal study. Isr J Med Sci 27:516, 1991 p. Special diabetic pregnant women. Metabolism 37:234, 1988. 1
45. Behrman RE, Shiono PH.: Neonatal Risk Factors: Preterm, Low Birth Weight, and small for Gestational Age. in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Behrman's Neonatal Perinatal Medicine, 6th. ed., 1997, pp3-12.
46. Reece EA: The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors, Obstet Gynecol 84:88, 1994
47. Gabriel R: Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation, Am J Obstet Gynecol. 170:838, 1994
48. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000;1252-72.
49. Bonora E, Zavoroni I, Coscelli C, Butturini U, Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance. Metabolism 1983;32(5):438-46
50. Bonora E, Manicardi V, Zavoroni I, Coscelli C, Butturini U Relationships between insulin secretion, insulin metabolism and insulin resistance in mild glucose intolerance. Diabetes Metab. 1987;13(2):116-21
51. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. Am J Med 1991;90:229-35.
52. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.

53. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
54. Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:20:531-50.
55. Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:23:635-67.
56. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. *Bailliere.s Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:785-873.
57. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals ith normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1w169-73.
58. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):1995-2000.
59. Yashui I, Hogan JW, Canick J, Sosa MB, Carpenter MW. Midpregnancy serum c-peptide concentration and subsequent pregnancy induced hypertension. *Diabetes care* 2001;24:743-7
60. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli GP, Menghini S C-peptide and insulin levels at 24-30 weeks' gestation : an increased risk of adverse pregnancy outcomes? *European J of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology* 103(2002) 130-135
61. Novosyadlyy R, Kurshan N, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S, Leroith D. Insulin-like growth factor-I protects cells from ER stress-induced apoptosis via enhancement of the adaptive capacity of endoplasmic reticulum. *Cell Death Differ*. 2008;4: 25
62. Jerome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:561-578
63. Druckmann R, Rohr UD. IGF-I in gynecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002;41:65-83
64. Rosen CJ. IGF-I and osteoporosis. *Clin Lab. Med* 2000;20:591-602

65. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C. Serum C-peptide, IGF-I, IGF binding proteins and colorectal cancer risk in women. *JNCI* 2000;92:1592-600
66. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton. *Endocr Rev.* 2008;4:24
67. Leung K, Rajković IA, Peters E, Markus I, Van Wyk JJ, Ho KK. Insulin-like growth factor I and insulin down regulate growth hormone receptors in rat osteoblast: evidence for a peripheral feedback loop regulating GH action. *Endocrinology* 1996;137:2694-702
68. Lee PD, Giudice LC, Conover CA, Power DR. Insulin-like growth factor binding protein-I: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:319-57
69. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK. Circulating concentrations of IGF-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740-5
70. Navarro M, Joulia D, Fedon Y, Levin J, Barenton B, Bernardi H. The atypical alpha2beta2 IGF receptor expressed in inducible c2.7 myoblasts is derived from post-translational modifications of the mouse IGF-I receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2008;4: 25
71. Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P. IGF binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res* 1999;51:34-41
72. Lighten AD, Moore GE, Winston RM, Hardy K. Routine addition of human insulin-like growth factor-1 ligand could benefit clinical in-vitro fertilization culture. *Hum Reprod* 1998; 13:3144-50
73. Pekonen F, Suikkari AM, Makinen T, Rutanen EM. Different insulin-like growth factor binding species in human placenta and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1250-7.
74. Lino K, Sjoberg J, Seppala M. Elevated circulating levels of a decidual protein, 12, in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 58-60.
75. Wang HS, Lim J, English J, Irvine L, Chard T. The concentrations of insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor-1 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J Endocrinol* 1991; 129: 459-64.
76. De Groot CJM, O'Brien TJ, Taylor RN. Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 24-9.

77. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 751–7.
78. Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the fetomaternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2680–93.
79. Caufriez A, Frankenne F, Englert Y, Golstein J, Cantraine F, Hennen G, Copinschi G. Placental growth hormone as a potential of maternal IGF-1 during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990; 258: E1014-9.
80. Hill WC, Pele Day G, Kitzmiller JL, Spencer EM. IGFs in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. *Horm Res* 1989;32:178-82
81. Wang HS, Chard T. The role of IGF-I and IGFBP-I in the control of human fetal growth. *J Endocrinol* 1992;132:11-9
82. Lassarre C, Binoux M. IGFBP-3 is functionally altered in pregnancy plasma. *Endocrinology* 1994;134:1254-62
83. Berek A, Lang CH, Blethen SL. Effect of insulin on IGF system in children with new onset IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;80:1312-7
84. Langford KS, Nicolaidis KH, Jones J, Abbas A. Serum IGFBP-3 levels and IGFBP-3 protease activity in normal, abnormal, and multiple pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;105:1273-8
85. Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental growth hormone in pregnancy. Possible action of maternal IGF-I on fetal growth. *Horm Res* 1994;42:62-5
86. Moore TR. Diabetes in Pregnancy. In: Creacy RK, Resnik R (Ed). *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p: 1023-1061
87. Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. In: Nelson-Piercy C (Ed). *Diabetes*. Oxford, Isis Medical Media Ltd; 1997, p: 66-79
88. Metzger BE, Couston DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21:B161, 1998
89. Berkus MD, Langer O: Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 81:344, 1993

90. Owen J, Phelan ST, Landon MB, Gabbe SG: Gestational diabetes survey. *Am J Obstet Gynecol* 172:615-620, 1995
91. George A. Bray: Medical Consequences of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(6):2583-89, 2004
92. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122:481–486, 1995
93. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182:364, 2000
94. Noraihan MN, Justen WHW, Nyi NN, et al: Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynecol Res* 32:1:107-114, 2006
95. Gunton JE, McElduff A, Sulway M, et al: Outcome of pregnancies complicated by pre-gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40(1):38-43, 2000
96. Monique M.H, Assiamira Ferrara, et al: Gestational Diabetes Mellitus and Lesser Degrees of Pregnancy Hyperglycemia: Association With Increased Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* 102:850-856, 2003
97. Caren G. Solomon, Steven W. Graves, et al: Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 23:6:717-721, 1994
98. A. Vambergue, MC. Nuttens, P Goeusse, et al: Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *European J of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 102(1):31-35, 2002
99. Marshall W. Carpenter, Jacob A. Canick, Joseph W. Hogan, et al : Amniotic Fluid Insulin at 14–20 Weeks' Gestation. Association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 24:1259-1263, 2001
100. Salvasen DR, Brudenell MJ, Snijders JM, et al: Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 168:88,1993
101. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 179:476-80,1998

102. Yan-Jun L, Tsushima T, Minei S, Sanaka M, Nagashima T, Yanagisawa K et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) in diabetic pregnancy: Relationship to Macrosomia. *Endocrine Journal* 1996; 43: 221-31
103. Finn F, Lauszus, Joachim G, Klebe, Allan, Flyvbjerg Macrosonia Associated with Maternal Serum IGF-I and II in Diabetic pregnancy *Obstet and Gynecol* 2001;97:734-41
104. Heald A, Siddals KW, Fraser W, Taylor W, Kaushal K, Morris J et al. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2629-36
105. Frystyk J, Orskov H. IGF-I, IGF-II, IGF-binding proteins and diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmeti P, DeFronzo RA, Keen H (Ed). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2.th ed. Philadelphia, John Wiley & Sons Ltd.; 1997; p: 417-32
106. Brudenell JM: Delivering the baby of the diabetic mother. *J R Soc Med* 71(3): 207-11, 1978
107. Reece EA, Sivan E, Francis G, et al: Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 15:549, 1998
108. Lemons JA, Vargas P, Delaney JJ: Infant of the diabetic mother: Review of 225 Cases. *Obstet Gynecol* 57:187,1981.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olma sanatını öğreten, yetişmemde önemli katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, hocalarım Prof. Dr. Candan CENGİZ'e, Prof. Dr. Osman H. DEVELİOĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet ESMER'e, Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ'ye, Prof. Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, Doç. Dr. Hakan OZAN'a,

Asistanlığım süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Kemal ÖZERKAN'a,

Tez çalışmamda çok önemli yardım ve katkısı olan Doç. Dr. Emre SARANDÖL'e,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarıma,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve hastane personeline,

Bugünlere gelmemde büyük katkı ve emekleri olan annem, babam ve kardeşlerime,

Gösterdiği büyük fedakarlık için sevgili eşime

Teşekkürlerimi ve Saygılarımı sunarım.

Dr. BAHAR ÇELEN (BİRİNCİOĞLU)

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılı Trabzon doğumluyum. İlk öğrenimimi Vakfıkebir Merkez Kemaliye İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Trabzon Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında başladığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 Haziran döneminde mezun oldum. Kendimi gelecekte Jinekolog olarak görmek istiyordum ve 2003 Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile bu amacıma ulaştım. Uzmanlık eğitimimi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda son beş yıldır tamamlamaktayım. Evliyim, Bora ve Batu isiminde 6 aylık iki çocuk annesiyim.

Dr. BAHAR ÇELEN (BİRİNCİOĞLU)