

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

**ORAL GLUKOZ YÜKLEME TESTİNE ALTERNATİF  
YÖNTEM: HBA1C VE FRUKTOZAMİN**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ANIL DOĞUKAN TUTAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. TUNCAY NAS**

**ANKARA  
OCAK 2021**

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

**ORAL GLUKOZ YÜKLEME TESTİNE ALTERNATİF  
YÖNTEM: HBA1C VE FRUKTOZAMİN**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ANIL DOĞUKAN TUTAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. TUNCAY NAS**

**ANKARA  
OCAK 2021**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                 |                   |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>                                        | <b><i>i</i></b>   |
| <b>TEŞEKKÜRLER.....</b>                                         | <b><i>iii</i></b> |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                                         | <b><i>iv</i></b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                                     | <b><i>v</i></b>   |
| <b>GRAFİK DİZİNİ.....</b>                                       | <b><i>vi</i></b>  |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                                            | <b><i>1</i></b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                   | <b><i>3</i></b>   |
| 2.1 Diabetes Mellitus .....                                     | <b><i>3</i></b>   |
| 2.2 Gebelikteki Pregestasyonel (Aşıkâr) Diabetes Mellitus ..... | <b><i>5</i></b>   |
| 2.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus .....                         | <b><i>7</i></b>   |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                  | <b><i>10</i></b>  |
| 3.1 Verilerin Toplanması ve Hasta Seçimi .....                  | <b><i>10</i></b>  |
| 3.2 Biyokimyasal Belirteçlerin Analizi .....                    | <b><i>11</i></b>  |
| 3.2.1 HbA1c .....                                               | <b><i>11</i></b>  |
| 3.2.2 Fruktozamin.....                                          | <b><i>11</i></b>  |
| 3.2.3 Glukoz .....                                              | <b><i>11</i></b>  |
| 3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi.....                        | <b><i>12</i></b>  |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                         | <b><i>13</i></b>  |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 4.1 Demografik Özellikler .....   | 13 |
| 5. <i>TARTIŞMA</i> .....          | 24 |
| 6. <i>SONUÇ</i> .....             | 30 |
| 7. <i>KAYNAKLAR</i> .....         | 32 |
| 8. <i>ÖZET</i> .....              | 38 |
| 9. <i>SUMMARY</i> .....           | 40 |
| 10. <i>ETİK KURUL ONAYI</i> ..... | 42 |
| 11. <i>ÖZGEÇMİŞ</i> .....         | 44 |

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlık hayatım boyunca tecrübeleriyle bana yol gösteren ve destek veren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tuncay Nas'a ve diğer hocalarıma, ayrıca eğitimim boyunca büyük yakınlığını gördüğüm Sayın Dr. Öğretim Üyesi Erhan Demirdağ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde geçirdiğim asistanlık sürecinde benimle beraber eğitim alan tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlara, mesleki becerilerime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan aileme ve eşim Özüm Tatal'a teşekkür ederim.

Dr. Anıl Doğukan Tatal

## KISALTMALAR

|              |                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACOG</b>  | : American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği |
| <b>ADA</b>   | : American Diabetes Assosication, Amerikan Diyabet Birliği                                                |
| <b>AFD</b>   | : Akut Fetal Distres                                                                                      |
| <b>ASİ</b>   | : Amnion Sıvı İndeksi                                                                                     |
| <b>CPD</b>   | : Cephalopelvic Disproportion, Sefalopelvik Uyumsuzluk                                                    |
| <b>DM</b>    | : Diabetes Mellitus                                                                                       |
| <b>DSÖ</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                                     |
| <b>EKG</b>   | : Elektrokardiyografi                                                                                     |
| <b>GDM</b>   | : Gestasyonel Diabetes Mellitus, Gebelik Diyabeti                                                         |
| <b>HbA1c</b> | : Glikolize Hemoglobin A1c                                                                                |
| <b>MODY</b>  | : Maturity-Onset Diabetes of Young, Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet                                |
| <b>NPD</b>   | : Negatif Prediktif Değer                                                                                 |
| <b>OGL</b>   | : Oral Glukoz Yükleme Testi                                                                               |
| <b>OGTT</b>  | : Oral Glukoz Tolerans Testi                                                                              |
| <b>PPD</b>   | : Pozitif Prediktif Değer                                                                                 |
| <b>ROC</b>   | : Receiver Operating Characteristic, Alıcı İşletim Karakteristiği                                         |
| <b>TFA</b>   | : Tahmini Fetal Ağırlık                                                                                   |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi                                                                                          |
| <b>VKİ</b>   | : Vücut Kütle İndeksi                                                                                     |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Diyabetin White Sınıflaması.....                                                                                                                    | 4  |
| Tablo 2: Gebelikte kullanılması önerilen diyabet sınıflaması.....                                                                                            | 5  |
| Tablo 3: Gebelikte aşikar diyabet tanı kriterleri .....                                                                                                      | 6  |
| Tablo 4: GDM’li ve sağlıklı gruplarda demografik özellikler .....                                                                                            | 13 |
| Tablo 5: Plazma HbA1c ve fruktozamin değerlerinin sağlıklı ve GDM’li grupta karşılaştırılması .....                                                          | 14 |
| Tablo 6: HbA1c düzeyi ile ROC eğrisi koordinatları sensivite spesifite ilişkisi .....                                                                        | 16 |
| Tablo 7: HbA1c taraması ile 75 g OGTT arasındaki ilişki .....                                                                                                | 17 |
| Tablo 8: HbA1c kesme değeri %5,15 iken 75 g OGTT ile ilişkisi .....                                                                                          | 17 |
| Tablo 9: HbA1c kesme değeri %4,55 iken 75 g OGTT ile ilişkisi .....                                                                                          | 18 |
| Tablo 10: GDM’li ve sağlıklı gruplarda obezite sınıflaması .....                                                                                             | 19 |
| Tablo 11: GDM’li ve sağlıklı gruplarda VKİ’leri değişimi ve ilişkileri.....                                                                                  | 20 |
| Tablo 12: Gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez (VKİ >30 kg/m <sup>2</sup> ) gebeler için plazma HbA1c kesme değeri %4,85 iken 75 g OGTT ile ilişkisi..... | 21 |
| Tablo 13: GDM’li ve sağlıklı gruplarda doğum şekilleri.....                                                                                                  | 21 |
| Tablo 14: Yenidoğan vücut ağırlığı ortalamaları ve APGAR skorlaması .....                                                                                    | 22 |
| Tablo 15: Her iki grubun doğum anına göre karşılaştırılması .....                                                                                            | 23 |

## GRAFİK DİZİNİ

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Grafik 1: HbA1c düzeyi sensitivite ve spesifite ROC eğrisi..... | 15 |
|-----------------------------------------------------------------|----|



## 1. GİRİŞ

İnsülin pankreas beta hücrelerinden salgılanan peptit yapıda anabolik bir hormondur (1). En önemli görevi plazma glukoz değeri regülasyonudur ve regülasyonunun sağlanamadığı durumda diyabet hastalığı gelişir. Diyabet hastalığı gebelik olmadan ve ilk kez gebelikte ortaya çıkan olmak üzere başlıca iki tipe ayrılır. Gebelik dışı diyabet çeşitleri tip I diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş insülin direnci ile beta hücre disfonksiyonu kaynaklı tip II DM'dir. İlk kez gebelikte ortaya çıkan diyabet ise gestasyonel diabetes mellitus (GDM) adını alır (2).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) tarafından genel popülasyonda diyabet (aşikar diyabet) tanısı konulması için birtakım kriterler belirlenmiştir. Bunlar rastgele bakılan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya daha fazla olması, 8 saat açlık sonrası bakılan plazma glukoz değerinin iki defa 126 mg/dl veya daha fazla olması, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası plazma glukoz düzeyinin 1. saat  $\geq 180$  mg/dl veya 2. saat  $\geq 153$  mg/dl olması, HbA1c değerinin %6,5 veya daha fazla olması şeklindedir (2).

Gebelikte diyabete yatkınlığın artması ve düzensiz plazma glukoz değerlerinin fetüste ve annede komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle her gebeye 24-28. gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması yapılması önerilmektedir (2). Ülkemizde tarama 50 g oral glukoz yükleme (OGL) testiyle yapılmakta olup, bazı merkezlerde direkt 75 g OGTT ile GDM tanısı koyulabilmektedir. 2011 yılında ADA tarafından belirlenen tanı kriterleri doğrultusunda, bir gebenin 50 g OGL testinde 1. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 140$  mg/dl gelirse test pozitif kabul edilir (2).

Gebelikte diyabet taraması yapmak preterm doğum, makrozomi ve makrozomiye bağlı doğum komplikasyonları, polihidramnios gibi istenmeyen sonuçların engellenebilmesi açısından önemlidir. Fakat bazı gebeler glukoz solüsyonunu içtikten sonra kusabilmekte ve testi optimal şekilde yapamamaktadır. Bunun dışında bazı gebeler de glukoz solüsyonunu içmenin bebeğine veya kendine zarar verebileceği gibi yanlış inançlarla, oral glukoz yükleme veya tolerans testlerinin yapılmasını kabul etmemektedir. Bu nedenlerle alternatif bir tarama yöntemi arayışıyla yaklaşık üç aylık plazma glukoz regülasyonunu gösteren plazma HbA1c değerinin kullanımı araştırılmıştır (2). Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında HbA1c düzeyi kesme değerinin popülasyonlara göre değiştiği gözükmemektedir ve bazı gruplar HbA1c düzeyi ile tarama yapılabileceğini savunurken bazı gruplar HbA1c düzeyi ile taramanın mümkün olmayacağını savunmuşlardır (3-7). Plazma fruktozamin düzeyinin de geriye dönük yaklaşık iki haftalık glisemik kontrolü gösterebildiği bilinmektedir (8). Literatüre bakıldığında HbA1c düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte HbA1c ile fruktozamin düzeylerinin birlikte kullanıldığı yalnızca bir adet çalışma bulunmuştur (9).

İşte bu nedenlerle, gestasyonel diyabeti taramada plazma HbA1c ve fruktozamin düzeylerinin birlikte kullanıldığı bir çalışmanın yapılmasına ihtiyaç doğmuştur. Bu çalışmada amaç, oral glukoz yükleme ve tolerans testlerinin yapılamadığı durumlarda, plazma HbA1c ve/veya fruktozamin düzeylerinin, gestasyonel diyabet tanısını koymaya katkısının olup olmayacağını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diabetes Mellitus

İnsülin bulunmadan önce diyabetik gebelerde görülen yaklaşık %25 diyabetik koma ve %33 gebelik kayıp oranları, insülinin bulunmasıyla büyük ölçüde azalmış olsa da gebelikte görülen diyabet anne ve fetus komplikasyonları açısından önemini korumaktadır (10).

Diyabet etiyolojik olarak dört gruba ayrılmaktadır (10). Bunlar:

- 1) Genellikle otoimmün etiyolojiye bağlı olarak insülinin hiç bulunmadığı tip I DM
- 2) İnsülin direncine eşlik eden veya etmeyen göreceli insülin eksikliği ile izlenebilen tip II DM
- 3) “Diğer Tipler” grubunda incelenen daha çok sendromlara eşlik eden veya enfeksiyonlarla ortaya çıkan DM (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet <MODY>, Cushing Sendromu, koksaki virüsü vb.)
- 4) İlk defa gebelikte ortaya çıkan yani gestasyonel diyabet şeklinde incelenebilir.

DM gebelik durumuna göre de sınıflandırılır. Burada gebelik öncesinde diyabeti olan hasta grubu pregestasyonel diyabet, ilk defa gebelikte diyabeti çıkan hasta grubu da gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki verilere bakılarak tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %6,5’i, bahsedilmiş olan diyabet tiplerinden herhangi biri ile komplike olmaktadır (10).

Günümüzde geçerliliği olmasa da prognoz açısından faydalı bir takip sağlaması ve eski ama önemli yayınlarda bolca atıf almış olması nedeniyle White Sınıflamasının bilinmesi faydalı olacaktır (Tablo 1) (10).

**Tablo 1: Diyabetin White Sınıflaması**

|              | <b>Plazma Glukoz Seviyesi</b>   |                   |                             |               |
|--------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------|
| <b>Sınıf</b> | <b>Başlangıç</b>                | <b>Açlık</b>      | <b>Postprandial 2. saat</b> | <b>Tedavi</b> |
| A1           | Gestasyonel                     | <105mg/dl         | <120mg/dl                   | Diyet         |
| A2           | Gestasyonel                     | >105mg/dl         | >120mg/dl                   | İnsülin       |
| <b>Sınıf</b> | <b>Başlangıç Yaşı<br/>(yıl)</b> | <b>Süre (yıl)</b> | <b>Vasküler hasar</b>       | <b>Tedavi</b> |
| 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       |

\*Gebelikte tanı aldığında 20. haftadan önce  $\geq 500$  mg/24s izlenmesi halinde

Son birkaç yıldır Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologist derneği, ACOG) White sınıflamasının kullanılmasını önermemektedir. ACOG artık diyabetin gebelikten önce veya gebelikte tanı almış olmasına odaklanmak gerektiğini vurgulamakta ve artık ADA'nın sınıflaması kabul görmektedir (Tablo 2) (10).

**Tablo 2: Gebelikte kullanılması önerilen diyabet sınıflaması**

|                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gestasyonel Diyabet: Aşkar diyabeti (tip I ve tip II) olmayıp ilk kez gebelikte diyabet tanısı almış olmak                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |
| Tip I DM:<br><br>β- hücre yıkımıyla giden ve genelde tam insülin eksikliği ile kliniği olan diyabet<br><br>a. Vasküler komplikasyonlar olmaksızın<br><br>b. Vasküler komplikasyonlar ile (hangisi olduğu belirtilir) | Tip II DM:<br><br>Eksik insülin salınımı veya insülin direnci ile klinik veren diyabet<br><br>a. Vasküler komplikasyonlar olmaksızın<br><br>b. Vasküler komplikasyonlar ile (hangisi olduğu belirtilir) |
| Diğer DM tipleri: Genetik kökenli, pankreas hastalığına ikincil, ilaç veya kimyasal ajan alımına bağlı                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                         |

## **2.2 Gebelikteki Pregestasyonel (Aşkar) Diabetes Mellitus**

ADA 2017a ve DSÖ 2013 kılavuzlarında açlık plazma glukoz değerinin >125 mg/dl veya herhangi bir anda bakılan plazma glukoz değerinin >200 mg/dl olması ile beraber (Tablo 3) polidipsi, poliüri, vücut ağırlığında açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomların olması halinde aşkar diyabet tanısı konulabileceği belirtilmiştir. Risk faktörleri arasında gebelerdeki bozulmuş karbonhidrat metabolizması, ailede diyabet hikayesi, yüksek doğum ağırlığı öyküsü, persistan glikozüri, açıklanamayan fetal kayıp öyküsü sayılabilir. Gebeliğin başında yapılacak bir tarama açısından, sadece risk grubuna mı yoksa tüm popülasyona mı tarama yapılması gerektiği konusunda henüz fikir birliği sağlanamamıştır (10).

**Tablo 3: Gebelikte aşikar diyabet tanı kriterleri**

| <b>Glukoz ölçümü</b>                    | <b>Sınır</b>     |
|-----------------------------------------|------------------|
| Açlık plazma glukozu                    | $\geq 126$ mg/dl |
| Hemoglobin A1c                          | $\geq 6,5$       |
| Rastgele bakılan plazma glukoz seviyesi | $\geq 200$ mg/dl |

Aşikar diyabeti olan tüm kadınlar gebelikte yakından takip edilmelidir. Hastada plazma glukoz değeri takibi, HbA1c düzeyinin %6'nın altında tutulması (hipoglisemiden kaçınmak adına bu değer %7'ye çekilebilir), vaskülopatiler açısından idrarda protein ölçümü, retina muayenesi, elektrokardiyografi (EKG) ve lipid profili tetkikleri değerlendirilmelidir (11-13). İlk trimester sonlarında östrojen etkisiyle artmış insülin hassasiyetinin bir sonucu olarak hipoglisemiye yatkınlık olacağı unutulmamalıdır.

Plazma glukoz seviyesi için hedef değerler açlık  $\leq 95$  mg/dl, 1. saat  $\leq 140$  mg/dl, 2. saat  $\leq 120$  mg/dl'dir. Fetüste makrozomi, spontan abortus, konjenital anomali, ölü doğum gibi durumlar ve annede preeklampsi, retinopati, hipoglisemi gibi oluşabilecek komplikasyonlar hakkında hasta bilgilendirilmeli ve sıkı glisemik kontrol için ikna edilmelidir (12). Hekim de bahsi geçen komplikasyonlar konusunda dikkatli olmalı, hastasını bu yönlerden özenle takip etmelidir. Glisemik kontrolü düşük hastalar gibi yüksek riskli hastalarda 18-22. haftada yapılan standart ayrıntılı ultrasonografi (USG) taramasına ek olarak fetal ekokardiyografi yapılması önerilir (11).

Makrozomiye bağlı komplikasyonları önlemek amaçlı yapılan indüksiyonun maternal ve fetal sonuçları iyileştirmediği görölmüştür (11). Kötü glisemik kontrol durumlarında 38. haftadan önce doğum düşünölebilir (11-13). Tahmini fetal ağırlığın (TFA) >4500 g olduğu durumlarda sezaryen önerilir (11).

### **2.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus**

GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan ve tip II diyabet tanı kriterlerini karşılayamayan diyabettir (14, 15). Obezite, önceki gebelikte de olan GDM, ileri maternal yaş (sedanter yaşama eğilime neden olduğu için) (16), ailede diyabet öyküsü, hali hazırdaki gebeliğinde vücut ağırlığının fazla artması ve iki gebelik arasında vücut ağırlığının artmış olması (17-19), D vitamini eksikliği (20), GDM açısından birer risk faktörüdür.

GDM ile artan riskler arasında; makrozomik bebek, fetal konjenital anomali, maternal hipertansiyon, ölü doğum veya düşük yapmak, preterm doğum yapmak, daha sonraki gebeliklerde de GDM olmak bulunmaktadır.

GDM etiyolojisinde insülin direnci (sıklıkla) ve beta hücre disfonksiyonu (nadiren) rol oynamaktadır (21). Gebelikle beraber insülin direncinin artmasına plasental hormonlar neden olmaktadır. Bu hormonlar human plasental laktojen, progesteron, prolaktin, plasental büyüme hormonu, kortizol, tümör nekroz faktörü ve leptindir (22). İlk trimesterin sonunda artan östrojen seviyelerine bağlı olarak insülin duyarlılığı artmaktadır ve bu durum hipoglisemiye neden olabilmektedir. İnsülin direnci en çok üçüncü trimesterde görölmektedir. Maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinemiye neden olarak fetal büyümeyi arttırmaktadır (22).

GDM hastasının fizik muayenesinde genellikle bir bulguya rastlanmamaktadır. Fakat bu hasta popülasyonunda obezite ve gebelikte vücut ağırlığındaki artış oranı, sağlıklı popülasyona kıyasla daha yüksektir (14). Hastanın hikayesi alınırken bahsedilmiş olan risk faktörleri açısından hasta sorgulanmalıdır. Son olarak hasta tarama ve tanı testleri sayesinde tanı alır.

ACOG, iki basamaklı olarak tarif edilen 50 g OGL testi ile tarama ve bunun sonucuna göre 100 g OGTT ile tanı konulmasını önermektedir (14). Buna göre her hastaya 24-28. haftalık gebe iken 50 g OGL yapılır. 1 saat sonra bakılan plazma glukoz değerinin 130 mg/dl veya 140 mg/dl üzerinde olması (sınır değerini her klinik kendisi seçer) halinde bu sefer 6 saatlik açlık sonrası hastaya 100 g OGTT yapılır. Açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 95$  mg/dl, 1. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 180$  mg/dl, 2. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 155$  mg/dl, 3. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 140$  mg/dl kriterlerinden en az 2 tanesinin gerçekleşmesi halinde hasta GDM kabul edilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise tek basamakta tanı testi olan 75 g OGTT önermektedir (23). Buna göre her hastaya 24-28. haftalık gebe iken 6 saatlik açlık sonrası 75 g OGTT yapılır. Açlık plazma glukoz düzeyi 92-125 mg/dl arasında veya 1. saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 180$  mg/dl veya 2. saat plazma glukoz düzeyi 153-199 mg/dl arasında olması halinde hasta GDM kabul edilir.

GDM'nin yönetiminde ilk basamakta hastaya uygun diyet verilir ve egzersiz programı yapılır. Bu şekilde plazma glukoz düzeyi açlıkta  $\leq 95$  mg/dl, postprandial 1. saatte  $\leq 140$  mg/dl, postprandial 2. saatte  $\leq 120$  mg/dl olarak tutmak hedeflenir. Egzersiz ile diyetin yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisine geçilir (12-14).

Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlar maternal ve fetal komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Maternal komplikasyonlar



preeklampsi ve eklampsi, preterm doğum, sezaryen ile doğum, metabolik sendrom ve aşikar diyabet iken (24-27); fetal komplikasyonlar ölü doğum, makrozomi, omuz distosisi ve brakial pleksus hasarlanması, konjenital anomali, neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi şeklindedir (24, 28-33).

GDM genellikle doğum sonrası düzelir (2). Fakat ilerleyen yaşlarda tip II DM riski ve sonraki gebeliklerde GDM ortaya çıkma riski artmıştır (34). Hastalar gebelik sonrası da bu yönden takip edilmeli ve diyabetle beraber gelişebilecek kardiyovasküler patolojiler ve nöropatiler açısından dikkatli olunmalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif metodolojik vaka kontrol çalışmasının etik kurul raporu Gazi Üniversitesi Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu tarafından çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca olmadığı yönünde kararlaştırılmıştır.

#### 3.1 Verilerin Toplanması ve Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklem büyüklüğü “www.openepi.com” istatistiksel analiz sitesi üzerinden hesaplanmıştır. Kontrol grubu vaka grubunun iki katı olacak şekilde çalışma dizayn edilmiştir. Geçmiş çalışmalardaki veriler ışığında toplam 41 GDM hastası vaka grubu ile 82 sağlıklı gebe kontrol grubunun oluşturulması gerektiği görülmüştür. Ocak 2017–Eylül 2020 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve ek hastalığı olmayan gebelerden, tez çalışmasına katılmayı kabul eden, plazma HbA1c ve fruktozamin düzeyi testi ile OGTT yaptıran toplam 123 hasta incelenmiştir.

Gebelerin tahmini gebelik haftaları son adet tarihine göre hesaplanmıştır. Son adet tarihine göre hesaplanan tahmini gebelik haftaları daha sonra 1. trimester tarama testi sırasında teyit edilmiştir. Gebeliğin 6. haftasındaki ilk vizitte hastaların vücut ağırlığı ve boyu “Çomak terazi-baskül” ile ölçülmüştür. Her vizitte vücut ağırlığı ölçümü yapılan hastaların, gebeliğin 24. haftasında gebelik diyabeti taraması yapıldığı andaki ve doğum için hastaneye yatırıldıkları andaki vücut ağırlığı değerleri de çalışmaya katılmıştır. Hastalara her vizitte ve doğum için hastaneye yatırıldıkları anda Mindray DC-3 USG cihazı ile obstetrik USG yapılmıştır. Doğumun gerçekleşmesinin ardından yenidoğan vücut ağırlığı “Dikomsan” terazisi ile ölçülmüştür.

### 3.2 Biyokimyasal Belirteçlerin Analizi

Gebelere gebeliğin 24. haftasındaki vizitlerinde 75 g OGTT yapılmış ve gebelerin plazma HbA1c ile fruktozamin düzeylerine bakılmıştır. Bu kan belirteçleri Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edilmiştir.

#### 3.2.1 HbA1c

Plazma HbA1c düzeyi ölçümü için Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki "Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer G8 Variant" adlı cihaz kullanılmıştır.

#### 3.2.2 Fruktozamin

Plazma fruktozamin düzeyi ölçümü için Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarındaki "Beckman Coulter AU 480 Otomatizör" adlı cihaz kullanılmıştır. Çalışılan fruktozamin kitleri "Sentinel Diagnostics Lot No: 00121"dir.

#### 3.2.3 Glukoz

Gebeliğin 24. haftasında GDM tanısı koyma amacıyla gebelere 75 g OGTT yapılmıştır. Testte venöz kan kullanılmıştır. Açlık plazma glukoz değeri en az 6 saatlik açlık sonrası bakılmış, ardından gebelere 75 gramlık glukoz solüsyonu içirilmiştir. Gebelerin solüsyonu içtiği anın 1. ve 2. saatinde plazma glukoz değerlerine bakılmıştır. Bu analizler Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki "Beckman Coulter AU 5800" adlı cihazla yapılmış, "Beckman Coulter Lot no: 2642" kitleri kullanılmıştır.

### 3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analiz ve hesaplamaları IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp, NA, USA) ile yapılmıştır. Çalışmada parametrik verilerin normal dağılıma uyumu araştırılırken “Tabachnick and Fidell, 2013 B.G. Tabachnick, L.S. Fidell Using Multivariate Statistics (sixth ed.) Pearson, Boston (2013)” kaynağındaki çarpıklık ve basıklık teoremi kullanılmış (35), örneklemin normal dağılıp dağılmadığı bu teorem ile analitik yöntemler doğrultusunda Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak belirlenmiştir. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin sağlıklı ve GDM’li hasta gruplarında karşılaştırılması yapılırken “Bağımsız Grup T Testi” kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan veya non-parametrik verilerde bu iki grup karşılaştırılırken “Mann Whitney-U testi” kullanılmıştır. Fruktozamin, APGAR 1.dk APGAR 5.dk, doğum haftası, yenidoğan vücut ağırlığı verilerinin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Bu veriler dışındaki diğer parametrik verilerin normal dağılıma uyduğu görülmüştür. Hastaların doğum zamanları vaka ve kontrol grubunda term ve preterm olarak gruplandırılmıştır Elde edilen yüzdelere ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. HbA1c düzeyi sınır değeri araştırılırken ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. ROC eğrisi grafiğinde eğri altında kalan alan değerlendirilirken 0,9–1 arasındaki değerler mükemmel, 0,8–0,9 arasındaki değerler iyi, 0,7–0,8 arasındaki değerler yeterli, 0,6–0,7 arasındaki değerler kötü, 0,5–0,6 arasındaki değerler başarısız olarak kabul edilmiştir (36, 37). HbA1c düzeyi için kesme değeri Youden İndeksi kullanılarak belirlenmiştir (Youden indekste “sensivite + spesifite – 1” formülü ile sensitivitenin de %60’ın üstünde olduğu en yüksek değer alınmıştır.) (38). İki grup arasında anlamlı farkın görülmediği fruktozamin verisi için ayrıca tekrar ROC eğrisi analizi yapılmamıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Özellikler

Prospektif yapılan bu çalışmada toplam 41 GDM'li, 82 sağlıklı gebeye ulaşıldığında hasta toplanmasına son verilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4: GDM'li ve sağlıklı gruplarda demografik özellikler**

|                                                                                                        | GDM (N = 41) | SAĞLIKLI (N = 82) | p değeri |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Yaş (yıl)                                                                                              | 31,3         | 27,9              | 0,001    |
| Vücut Kütle İndeksi 1<br>(VKİ1) (kg/m <sup>2</sup> )                                                   | 27,7 ± 5,39  | 24,2 ± 4          | 0,015    |
| VKİ2 (kg/m <sup>2</sup> )                                                                              | 30,18 ± 4,98 | 27,26 ± 4,05      | 0,041    |
| VKİ3 (kg/m <sup>2</sup> )                                                                              | 32 ± 4,92    | 30,12 ± 4,23      | 0,121    |
| Ailede DM Öyküsü                                                                                       | 19 (%46)     | 21 (%25)          | 0,021    |
| Makrozomi Öyküsü<br>(daha önce doğumu olan<br>gebelerin sayısı sırasıyla<br>GDM n=21 sağlıklı<br>n=31) | 2 (%9,5)     | 2 (%6,5)          | 0,68     |

VKİ1: ilk ziyaret VKİ'si, VKİ2: 24. hafta VKİ'si, VKİ3: doğum anı VKİ'si

GDM'li grubun yaş, VKİ1 ve VKİ2 ortalaması sağlıklı gruptan yüksektir (sırasıyla p=0,001, p=0,015, p=0,041). VKİ3 ortalaması GDM grupta yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,121). İki grup arasında, ailede DM

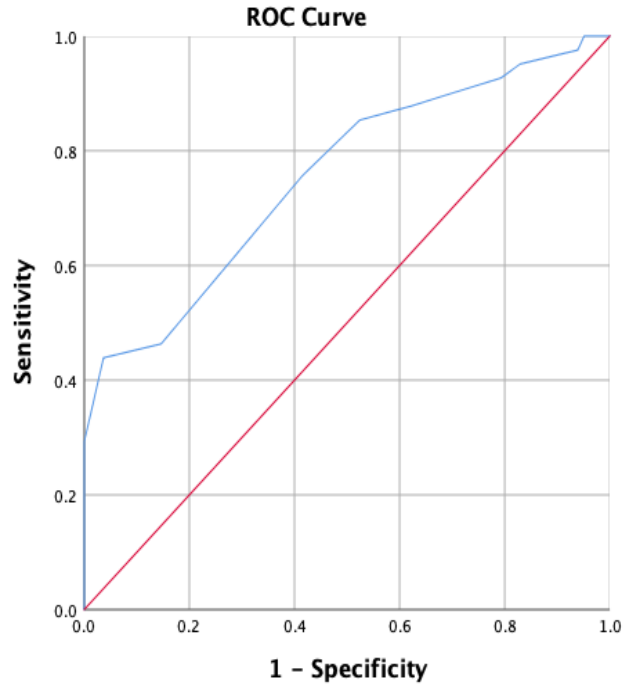
öyküsünde GDM’li grup istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p=0,021$ ) iken makrozomik doğum öyküsünde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,68$ ).

Çalışmanın primer amacına uygun olarak plazma HbA1c ve fruktozamin düzeylerinde bir kesme değeri bulmadan önce, HbA1c ve fruktozamin düzeylerinin sağlıklı ve GDM’li gruplar arasında anlamlı farkları olup olmadığına bakılmıştır. Fruktozamin değerinin sağlıklı grupta ortalama değeri  $194 \mu\text{mol/L}$  (min:  $152 \mu\text{mol/L}$ , max:  $305 \mu\text{mol/L}$ ), GDM’li grupta ise  $197 \mu\text{mol/L}$  (min:  $160 \mu\text{mol/L}$ , max:  $282 \mu\text{mol/L}$ ) bulunmuştur. Fruktozamin değeri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,39$ ). HbA1c değerinin sağlıklı grupta ortalaması  $4,751 (\pm 0,27)$  iken GDM’li gruptaki ortalaması  $5,11 (\pm 0,41)$  olarak bulunmuştur ( $p=0,006$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5: Plazma HbA1c ve fruktozamin değerlerinin sağlıklı ve GDM’li grupta karşılaştırılması**

|                                   | GDM (N=41)              | Sağlıklı (N=82)          | p Değeri |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| HbA1c (%)                         | $5,11 (\pm 0,41)$       | $4,751 (\pm 0,27)$       | 0,006    |
| Fruktozamin ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 197(min:160<br>max:282) | 194 (min:152<br>max:305) | 0,39     |

Fruktozamin değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı için, tarama testi olarak sadece HbA1c değeri ile ROC eğrisi analizi yapılmış ve en iyi kesme değeri bulunmaya çalışılmıştır. Grafik 1’de HbA1c düzeyi sensitivite spesifite ROC eğrisi gösterilmiştir.



**Grafik 1: HbA1c düzeyi sensitivite ve spesifite ROC eğrisi**

ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,754 olarak bulunmuştur. Eğrinin koordinatlarının sensitivite ve spesifiteye bağlı değişimi Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6: HbA1c düzeyi ile ROC eğrisi koordinatları sensitivite spesifite ilişkisi**

| Test Sonuç<br>Değişkenleri:        | HbA1c     |               |                |
|------------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| Büyük veya<br>Eşitse<br>Pozitifdir | Sensivite | 1 - Spesifite | Youden İndeksi |
| 2,900                              | 1,000     | 1,000         | 0,000          |
| 4,050                              | 1,000     | 0,988         | 0,012          |
| 4,250                              | 1,000     | 0,951         | 0,049          |
| 4,350                              | 0,976     | 0,939         | 0,037          |
| 4,450                              | 0,951     | 0,829         | 0,122          |
| 4,550                              | 0,927     | 0,793         | 0,134          |
| 4,650                              | 0,878     | 0,622         | 0,256          |
| 4,750                              | 0,854     | 0,524         | 0,329          |
| 4,850                              | 0,756     | 0,415         | 0,341          |
| 4,950                              | 0,610     | 0,280         | 0,329          |
| 5,050                              | 0,463     | 0,146         | 0,317          |
| 5,150                              | 0,439     | 0,037         | 0,402          |
| 5,250                              | 0,341     | 0,012         | 0,329          |
| 5,350                              | 0,293     | 0,000         | 0,293          |

Youden indeksi ile beraber sensitivitenin %60'ın üstünde olduğu değerlere bakıldığında, HbA1c düzeyi için %4,85 değeri (sensivite: %75,6 spesifite: %58,5) bir tarama testi için en uygun kesme değeri olarak bulunmuştur. Kesme değeri %4,85



olarak alındığında plazma HbA1c değeri ile yapılan tarama testinin 75 g OGTT ile ilişkisi Tablo 7’deki gibi bulunmuştur.

**Tablo 7: HbA1c taraması ile 75 g OGTT arasındaki ilişki**

|                                            |         | 75 g OGTT |             |        |
|--------------------------------------------|---------|-----------|-------------|--------|
|                                            |         | Hasta     | Hasta değil | Toplam |
| HbA1c tarama testi<br>(kesme değeri %4,85) | Pozitif | 31        | 34          | 65     |
|                                            | Negatif | 10        | 48          | 58     |
|                                            | Toplam  | 41        | 82          | 123    |

Tabloya bakıldığında HbA1c kesme değeri %4,85 alındığında pozitif prediktif değer (PPD) %47 iken negatif prediktif değer (NPD) %82 olduğu görülmektedir.

İkili kesme değeri çalışıldığında HbA1c değeri, GDM belirleyici için (üst değer olarak) %5,15, sağlıklı belirleyici için (alt değer olarak) %4,55 bulunmuştur. Bu durumda sırasıyla Tablo 8 ve Tablo 9’daki veriler ortaya çıkmıştır.

**Tablo 8: HbA1c kesme değeri %5,15 iken 75 g OGTT ile ilişkisi**

|                                            |         | 75 g OGTT |             |        |
|--------------------------------------------|---------|-----------|-------------|--------|
|                                            |         | Hasta     | Hasta değil | Toplam |
| HbA1c tarama testi<br>(kesme değeri %5,15) | Pozitif | 18        | 3           | 21     |
|                                            | Negatif | 23        | 78          | 101    |
|                                            | Toplam  | 41        | 82          | 123    |

**Tablo 9: HbA1c kesme değeri %4,55 iken 75 g OGTT ile ilişkisi**

|                                            |         | 75 g OGTT |             |        |
|--------------------------------------------|---------|-----------|-------------|--------|
|                                            |         | Hasta     | Hasta değil | Toplam |
| HbA1c tarama testi<br>(kesme değeri %4,55) | Pozitif | 38        | 65          | 103    |
|                                            | Negatif | 3         | 17          | 20     |
|                                            | Toplam  | 41        | 82          | 123    |

HbA1c kesme değeri %4,55 iken PPD %37, NPD %85, HbA1c kesme değeri 5,15 iken PPD %85, NPD %77 olduğu görülmektedir. HbA1c değeri %4,55 ile %5,15 arasında olan toplam sağlıklı ve GDM’li gebe sayısı ise 82’dir (toplam hasta sayısının %66’sı). Yani bu çalışmada iki kesme değeri kullanıldığında 82 hasta (%66) test ile değerlendirilememektedir.

Sağlıklı gebelerle GDM’li gebelerin VKİ’lerinin tarama testine katkısı olacağı düşüncesi ile tüm çalışma grubunun vizitlerdeki VKİ’leri hesaplanmıştır. Gebelerin GDM’li ve sağlıklı gruplarında obezite sınıflaması Tablo 10’da verilmiştir.

**Tablo 10: GDM’li ve sağlıklı gruplarda obezite sınıflaması**

|                                                             | GDM (N=41)    |               |               | SAĞLIKLI (N=82) |               |               |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
|                                                             | İlk vizit     | 24. hafta     | Doğum         | İlk vizit       | 24. hafta     | Doğum         |
| Zayıf<br>( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ )                         | 0             | 0             | 0             | 0               | 0             | 0             |
| Normal<br>( $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ )             | 18<br>(%43,9) | 8<br>(%19,5)  | 1<br>(%2,4)   | 48<br>(%58,5)   | 29<br>(%35,4) | 7<br>(%8,5)   |
| Kilolu<br>( $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ )               | 11<br>(%26,8) | 14<br>(%34,1) | 17<br>(%41,5) | 25<br>(%30,5)   | 30<br>(%36,6) | 36<br>(%43,9) |
| 1. derece obezite<br>( $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ )    | 6<br>(%14,6)  | 12<br>(%29,3) | 11<br>(%26,8) | 9<br>(%11)      | 21<br>(%25,6) | 28<br>(%34,1) |
| 2. derece obezite<br>( $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ )    | 6<br>(%14,6)  | 5<br>(%12,2)  | 9<br>(%22)    | 0               | 2<br>(%2,4)   | 10<br>(%12,2) |
| 3. derece<br>(morbid) obezite<br>( $>39,9 \text{ kg/m}^2$ ) | 0             | 2<br>(%4,9)   | 3<br>(%7,3)   | 0               | 0             | 1<br>(%1,2)   |

Her iki grubun zamana bağlı olarak VKİ’lerinin değişimi ve birbirleriyle ilişkileri Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11: GDM’li ve sağlıklı gruplarda VKİ’leri değişimi ve ilişkileri**

|                                | GDM (N=41)  | SAĞLIKLI (N=82) | p değeri |
|--------------------------------|-------------|-----------------|----------|
| VKİ2-VKİ1 (kg/m <sup>2</sup> ) | 2,39 ± 1,84 | 3 ± 1,35        | 0,154    |
| VKİ3-VKİ2 (kg/m <sup>2</sup> ) | 1,83 ± 1,24 | 2,86 ± 1,09     | 0,689    |
| VKİ3-VKİ1 (kg/m <sup>2</sup> ) | 4,22 ± 2,43 | 5,86 ± 1,59     | 0,06     |

VKİ1: ilk vizit VKİ’si, VKİ2: 24. hafta VKİ’si, VKİ3: doğum anı VKİ’si

Sağlıklı grupta VKİ fark ortalaması daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark hiçbir trimesterde çıkmamıştır (p=0,154, p=0,689, p=0,06). Fakat vizitlerdeki VKİ ortalaması, iki grupta arasında karşılaştırıldığında Tablo 4’te görüldüğü gibi ilk vizitte ve gebeliğin 24. haftasındaki vizitte istatistiksel anlamlı fark çıkmıştır (p=0,015, p=0,041). GDM’li gebe popülasyonunun gebeliğe giriş vücut ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.

Plazma HbA1c düzeyi ile yapacağımız tarama testinde, VKİ’ler arasındaki anlamlı farktan yararlanma adına obez popülasyonlar (VKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) HbA1c düzeyinin %4,85 kesme değerine göre karşılaştırılmıştır. İlk vizitteki obez hastaların toplam sayısı 21’dir. ROC eğrisi analizi ile bakıldığında HbA1c tarama testinin sensitivitesi %83’e, spesifitesi %56’ya çıkmıştır. Eğri altında kalan alan 0,78’dir. Gebeliğin 24. haftasında yapılan GDM taraması viziti anında obez hastaların toplam sayısı 42’dir. ROC eğrisi analizi ile bakıldığında HbA1c tarama testinin sensitivitesi %84’e, spesifitesi %61’e çıkmıştır. Eğri altında kalan alan 0,804’tür. Gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez gebeler için HbA1c tarama testinin 75 g OGTT ile ilişkisi Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12: Gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez (VKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) gebeler için plazma HbA1c kesme değeri %4,85 iken 75 g OGTT ile ilişkisi**

|                                            |         | 75 g OGTT |             |        |
|--------------------------------------------|---------|-----------|-------------|--------|
|                                            |         | Hasta     | Hasta değil | Toplam |
| HbA1c tarama testi<br>(kesme değeri %4,85) | Pozitif | 16        | 9           | 25     |
|                                            | Negatif | 3         | 14          | 17     |
|                                            | Toplam  | 19        | 23          | 41     |

GDM taraması viziti sırasında, obez gebeler için plazma HbA1c kesme değeri %4,85 alındığında, PPD %64 iken, NPD %82 olduğu bulunmuştur.

Ayrıca sağlıklı ve GDM’li gruplar doğum şekilleri, yenidoğan vücut ağırlığı ile APGAR’ı ve doğum zamanlamaları açısından da karşılaştırılmıştır.

Sağlıklı ve GDM’li gruplardaki sezaryen oranları toplam sezaryen ve primer sezaryen sayıları ayrı ayrı listelenecek şekilde verilmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13: GDM’li ve sağlıklı gruplarda doğum şekilleri**

|                 | GDM (N=41)         | Sağlıklı (N=82)    | p değeri |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------|
| Vajinal doğum   | 13 (%31)           | 41 (%50)           | 0,05     |
| Primer sezaryen | 16 (%55)<br>(N=29) | 29 (%41)<br>(N=70) | 0,2      |
| Toplam sezaryen | 28 (%69)           | 41 (%50)           | 0,05     |

Her iki grup arasında sezaryen sayıları karşılaştırıldığında GDM’li grup lehine sezaryen sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,05). Fakat primer sezaryen sayısı her ne kadar GDM’li popülasyonda yüksek oranda olsa da iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,2). GDM’li grupta hiç makrozomik bebek doğumu gözlenmemiştir. Sağlıklı grupta da sadece 1 adet makrozomi endikasyonu ile sezaryen yapılmıştır. GDM’li grupta 2 adet sefalopelvik uyumsuzluk (cephalopelvic disproportion, CPD), 2 adet akut fetal distres (AFD), 2 adet de malprezentasyon endikasyonu ile sezaryen yapılmıştır. Sağlıklı grupta ise 6 adet CPD, 3 adet AFD, 7 adet malprezentasyon endikasyonu ile sezaryen yapılmıştır.

Tablo 14’te yenidoğan vücut ağırlığı ortalamaları ve APGAR skorlamaları gösterilmiştir.

**Tablo 14: Yenidoğan vücut ağırlığı ortalamaları ve APGAR skorlaması**

|                                         | GDM (N = 41)                                                  | Sağlıklı (N=82)                                                | p değeri |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------|
| Yenidoğan vücut ağırlığı ortalaması (g) | 3102 ± 534                                                    | 3235 ± 490                                                     | 0,391    |
| APGAR 1. dk                             | 9 (min-max: 4-9)                                              | 9 (min-max: 4-9)                                               | 0,325    |
| APGAR 5. dk                             | 10 (min-max 6-10<br>çeyrekler arası fark:<br>%25: 9, %75: 10) | 10 (min-max: 8-10<br>çeyrekler arası fark<br>%25: 10, %75: 10) | 0,002    |

APGAR skoru 5. dakikada, sağlıklı grupta GDM’li gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,002). Yenidoğan vücut ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,391). 75 g OGTT’ye göre sağlıklı çıkan

popülasyonda, 4 yenidoğan (%4) 4000 gramın üstünde çıkmıştır. GDM'li grupta makrozomik bebek doğumu olmamıştır.

Tablo 15'te görüldüğü gibi GDM'li grupta preterm sayısı daha yüksek oranda izlenmekle birlikte, her iki grupta doğum anları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,343$ ).

**Tablo 15: Her iki grubun doğum anına göre karşılaştırılması**

|         | GDM (N = 41) | Sağlıklı (N=82) | p değeri (Pearson ki-kare) |
|---------|--------------|-----------------|----------------------------|
| Term    | 34 (%83)     | 73 (%89)        | 0,343                      |
| Preterm | 7 (%17)      | 9 (%11)         |                            |
| Toplam  | 41 (%100)    | 82 (%100)       |                            |

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde GDM komplikasyonlarından korunmak için her gebeye gebeliğinin 24-28. haftaları arasında GDM taraması yapılması önerilmektedir (10, 39). Gebelikte GDM taraması 50 g OGL testi ile yapılmakta, 100 g veya 75 g OGTT aracılığı ile de GDM tanısı konulmaktadır. Bu testlerde bazı gebeler glukoz solüsyonunu içtikten sonra kusabilmektedir. Bazı gebeler de içmeleri gereken glukozun bebeğe veya kendisine zarar verebileceği gibi yanlış inanışlarla, bu testin kendilerine yapılmasına karşı gelmektedir. Bu gibi nedenlerle literatürde, plazma HbA1c düzeyi ile gebeleri GDM açısından taramayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara bakıldığında farklı popülasyonlarda ve kliniklerde HbA1c kesme değerinin farklı bulunduğu görülmüştür. Fakat sonuçta plazma HbA1c düzeyini tarama testi olarak kullanma açısından bir fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca literatürde plazma fruktozamin düzeyini, HbA1c düzeyi ile birlikte tarama testi için kullanan yalnızca bir adet çalışma bulunmuştur (9). Biz çalışmamızda GDM taramasında plazma HbA1c ve fruktozamin düzeylerini birlikte değerlendirdik. Bizim sonuçlarımızda HbA1c düzeyi GDM’li ile sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı iken ( $p=0.006$ ), fruktozamin düzeyinde istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0.39$ ).

Bu çalışmada toplam 41 GDM’li, 82 sağlıklı gebeye ulaşıldığında hasta alımı sonlandırılmıştır. İki grubun demografik özelliklerine bakıldığında GDM’li grupta yaş ortalamasının yüksek olduğu gözükmemektedir ( $p=0,001$ ). VKİ’ler her iki grupta karşılaştırıldığında, GDM’li grubun VKİ’sinin sağlıklı gebe grubundan ilk vizitte ve GDM taramasının yapıldığı vizitte anlamlı olarak yüksek olduğu görülürken, doğum anındaki VKİ’leri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 4).



Grupların kendi içlerindeki vizitlere göre VKİ değişimleri karşılaştırıldığında ise her ne kadar sağlıklı grupta değişim daha fazla görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 11). Çalışmanın yapıldığı merkez olan Gazi Üniversitesi Hastanesinde gebeler 75 g OGTT ile taranmakta ve tanı almaktadır. GDM tanısı alan hastalar diyabet ve obezite kliniği ve gerekirse endokrin kliniği ile beraber takibe alınmakta ve gebelik boyu alacakları günlük kalori miktarı belirlenerek uygun diyetleri ve gerekiyorsa medikasyonları ayarlanmaktadır. Bu durum GDM’li hastaların gebeliğe yüksek VKİ ile başlarken, gebelik boyu VKİ değişiminin sağlıklı gruptan istatistiksel anlamlı farkı olmayışını açıklamaktadır. Gebelik başında GDM’li grubun vücut ağırlığı sağlıklı gruptan yaklaşık 10 kg fazla iken, doğum anında iki grubun vücut ağırlıkları arasındaki fark 5 kg’a düşmüştür. GDM’li grupta ailede diyabet öyküsü beklenildiği gibi sağlıklı gruptan anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,02$ ), iki grup arasında makrozomik doğum öyküsü arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,68$ ).

İki grup arasında HbA1c ve fruktozamin değerlerine bakıldığında plazma HbA1c düzeyi için anlamlı fark çıkmış iken (GDM:  $5,11 \pm 0,41$ , sağlıklı:  $4,75 \pm 0,27$ ,  $p=0,006$ ), fruktozamin düzeyi için anlamlı fark çıkmamıştır (GDM:  $197 \mu\text{mol/L}$  min:  $160 \mu\text{mol/L}$  max:  $282 \mu\text{mol/L}$ , sağlıklı:  $194 \mu\text{mol/L}$  min:  $152 \mu\text{mol/L}$  max:  $305 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,39$ ). Bu çalışmanın sonuçlarına göre GDM’li hastaları sağlıklı gebelerden ayırt etmede plazma fruktozamin düzeyi yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle plazma fruktozamin düzeyi ile tarama amaçlı sensivite ve spesifite araştırılmamıştır. Fakat bu sonuçların çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

HbA1c düzeyi için ise tarama amaçlı kesme değeri bulunmasının mümkün olduğu görülmüştür. HbA1c düzeyi için en uygun kesme değerinin %4,85 olduğu bulunmuştur. %4,85 kesme değeriyle sensitivitesi %75,6, spesifitesi %58,5 olan bir tarama testi elde etmek mümkün olmaktadır. Bu şekilde testin PPD'si %47 iken, NPĐ'si %82'dir. Yani testin sağlıklı dediği bir gebenin GDM hastası çıkma ihtimali %18 olmaktadır. Bu haliyle test tarama testi olarak kullanılırsa GDM'li popölasyonun %18'i kaçırılacaktır. Testin pozitif dediği hastaların ise %53'ü yanlış pozitif olacağı için bu gruba tekrar 75 g OGTT yapılması gerekecektir. Soumy S. ve ark. yaptıkları GDM'nin HbA1c düzeyi ile taranması konulu çalışmasında HbA1c için kesme değeri %5,3 olarak bulunmuştur (3). Yine aynı çalışmada HbA1c %5,3 değeri için sensitivite %95 iken, spesifite %51,6 bulunmuş ve testin tarama testi olarak kullanılması halinde %5'lik popölasyonun kaçırılacağı ve pozitif çıkanlar için gerçekten GDM'li olma ihtimalinin de %50 olması nedeniyle tekrar 75 g OGTT yapılması gerektiği söylenmiştir. Yine benzer bir çalışma olan Kwon SS. ve ark.'ın yaptıkları GDM'nin HbA1c düzeyi ile tanısı ve prognozu konulu çalışmasında ise HbA1c kesme değeri %5,55 olarak uygun görülmüş fakat yüksek sensitivite düşük spesifite nedeniyle testin tarama testi olarak kullanılmasının uygun olmayacağı görüşüne varılmıştır (4).

Literatüre bakıldığında 50 g OGL testinin, kesme değeri 130 mg/dl alındığında sensitivitesinin %72-87, spesifitesinin %67-70 iken, kesme değeri 140 mg/dl alındığında sensitivitesinin %60-78, spesifitesinin %75-81 olduğu görülmüştür (40, 41). Bizim çalışmamızda tüm gebe popölasyonunda HbA1c kesme değerinin %4,85 alındığı durumda, tarama testinin sensitivitesi %75,6, spesifitesi %58,5 olarak

bulunmuştur. 50 g OGL testi ile yapılan taramanın plazma HbA1c düzeyi ile yapılan taramaya üstün olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda HbA1c tarama testinin kullanılabilirliğini arttırmak için hastaların VKİ'leri de değerlendirmeye katılmıştır. HbA1c kesme değerinin %4,85 alındığı tarama testi, yalnızca gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez ( $VKİ >30 \text{ kg/m}^2$ ) olan hastalara yapılırsa, tarama testinin sensitivitesinin %84'e, spesifitesinin %61'e çıktığı görülmüştür. ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0,804 olmuştur. Çalışmamızda gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez olan hasta sayısı toplam hasta sayısının %33'üne denk gelmektedir. Bu şekilde PPD'si %64'e çıkan testin NPD'si %82 olarak değişmeden kalmıştır. Hasta sayısının daha fazla alınması halinde NPD'nin de artacağı düşünülmüştür.

Sevket O. ve ark.'ın GDM'li hastaların tanısına yardımcı olarak plazma HbA1c düzeyinin kullanımını araştırdığı çalışmada HbA1c düzeyi için kesme değeri %5,2 olarak tespit edilmiştir (sensivite %64, spesifite %67, PPD %26) (7). Ayrıca iki kesme değeri tekniği ile bir üst limit bir de alt limit HbA1c düzeyi araştırılmış ve alt değer için %4,6, üst değer için %5,7 seçilmiştir. Bu şekilde HbA1c değeri %4,6 altında kalan gebeler sağlıklı, %5,7'nin üstündeki gebeler ise GDM'li hasta olarak kabul edilmiştir. Yanlış pozitiflik %66 çıkmış, yanlış negatiflik ise %4,2 çıkmıştır. Bu yöntemle hasta popülasyonun %25'ini taramak mümkün olabilirken HbA1c değeri %4,6 ile %5,7 arasında kalan hastalar (toplam sayının %75'i) teste dahil edilememiştir. Bu nedenle plazma HbA1c düzeyinin bu yöntemle de tarama testi olarak kullanılmasının mümkün olamayacağı savunulmuştur (7). Sevket O. ve ark.'ın kullandığı yöntem bizim çalışmamıza uyarlandığında HbA1c kesme değeri %4,55 iken PPD %37, NPD %85, HbA1c kesme değeri 5,15 iken PPD %85, NPD %77

olduğu bulunmuştur. HbA1c değeri %4,55 ile %5,15 arasında olan toplam sağlıklı ve GDM'li hasta sayısı ise 82'dir (toplam hasta sayısının %66'sı). Bizim çalışmamızda da iki kesme değerli tarama testi yöntemini önermek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızdan çıkan diğer verilerden doğum zamanlarına bakıldığında her ne kadar GDM'li grupta preterm doğum oranı daha fazla olsa da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,305$ , Tablo 15). Doğum şekillerine bakıldığında toplam vajinal doğum sayısı sağlıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı fazla iken ( $p=0,05$ ), toplam sezaryen sayısı GDM'li grupta istatistiksel olarak anlamlı fazla çıkmıştır ( $p=0,05$ ). Primer sezaryen oranına bakıldığında GDM'li grupta sezaryen doğum oranı yine daha yüksek çıkmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,2$ , Tablo 13). Ayrıca GDM'li grupta hiç makrozomik bebek tespiti yokken sezaryen oranlarının fazla çıkması, daha çok hasta ve doktor anksiyetesi ile doğum şekli planının vajinal doğumdan sezaryene değişmesi olarak düşündürücüdür. Aynı şekilde gebelikte diyabetin en sık komplikasyonlarından biri olan makrozomik bebek komplikasyonunun, bu çalışmadaki hasta grubunda ortaya çıkmaması, iyi bir takiple GDM'li hastaların tanı sonrasında sağlıklı grupla benzer gebelik sonuçlarına ulaşabileceğini göstermektedir. Bhadvadharini ve ark.'ın Asyalı ve Hindistanlı gebe kadınlarda plazma HbA1c düzeyi ile makrozominin tahmin edilmesi üzerine yaptığı çalışmada, plazma HbA1c düzeyindeki artışın makrozomi ile ilişkili olduğu söylenmiş olsa da bu gebelerin takibinde, plazma glukoz seviyelerinin ne denli yakından takip edildiğine değinilmemiştir (42). Kötü glisemik kontrolün makrozomi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Horosz E. ve ark.'ın GDM'li hastalarda maternal vücut ağırlığı artışının fetal sonuçlarla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, kısıtlı vücut ağırlığı artışının, obez ve kilolu GDM hastalarında fetal sonuçları iyileştirdiği

gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamız da sekonder olarak bu hipotezi doğrulamaktadır.

Yenidoğan APGAR skorlarına bakıldığında iki grup arasında 1. dk APGAR skorları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p=0,325$ , Tablo 14). Beşinci dakika APGAR skorunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olsa da ( $p=0,003$ ) bu farkın görmezden gelinebileceği düşünülmüştür (5. dk APGAR birinci çeyrekler arası fark ortancası GDM'li grupta 9, sağlıklı grupta 10). Bunun dışında GDM'li grupta üç hastada (%7) polihidramnios, iki hastada da (%4) oligohidramioz saptanmış olup, sağlıklı grupta ASİ normalin dışında ölçülen hasta olmamıştır. Makrozomik bebek daha önce söylenildiği gibi GDM'li grupta hiç yokken, sağlıklı grupta dört bebek (%4) makrozomiktir (bu makrozomik bebeklerden yalnızca biri doğum öncesi yapılan USG ile tahmin edilebilmiş ve o gebenin doğumu sezaryen ile yaptırılmıştır).

Çalışmamızın yapıldığı merkezde GDM taraması sonrası sonucu normal çıkan gebelerin daha sonra kan glukozuna bakılmamaktadır. Bu dört makrozomik fetüs sahibi gebenin belki de GDM olabileceği ihtimali göz önüne alındığında, sağlıklı gebelere de üçüncü trimester başlarında kapiller kan glukozuna bakılabilir (açlık-tokluk), fakat bizim çalışmamızda bu yöntem uygulanmamıştır, gelecekte yapılacak çalışmalarda düşünülebilir.

Her ne kadar plazma HbA1c düzeyi GDM taramasına yardımcı olsa da sonuç olarak GDM tanısında altın standart OGTT'dir ve standart tanı yöntemi olarak devam etmektedir. Aynı şekilde GDM taramasında kullanılan OGL testinin sensivite ve spesifitesinin HbA1c tarama testinden yüksek olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇ

Diyabet hayatın her anında önemli bir hastalık olsa da gebelikte diyabet aynı anda hem anneyi hem de fetüsü etkileyerek önemini daha da arttırmaktadır. GDM'nin bu nedenle taranması, tanısının konması ve gerekli şekilde yönetilmesi maternal ve fetal sonuçlar açısından büyük önem teşkil etmektedir. En genel geçer GDM tarama testleri ise oral glukoz yükleme ve tolerans testleri ile plazma glukoz düzeyi tespiti esasına dayanmaktadır. Fakat bazı hastalar bu testleri yapmamakta veya yapamamaktadır.

Bu çalışmadan çıkan ve literatürdeki verilere bakıldığında şu sonuçlara varılmaktadır:

- Oral glukoz yükleme ve tolerans testlerinin plazma HbA1c değeri ile yapılan tarama testine daha üstün oldukları görülmektedir. Plazma HbA1c değeri GDM tanısında yardımcı bir tetkik olabilse de altın standart test hala OGTT'dir.
- Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında her popülasyon ve laboratuvara göre plazma HbA1c değeri için kesme değerlerinin değişmekte olduğu görülmüştür. Bu durum plazma HbA1c değerini GDM taramasında yardımcı olarak kullanmayı planlayan merkezlerin dikkatinden kaçmamalı ve bu merkezler gerekli araştırmayı kendi laboratuvar ve popülasyonları için yapmalıdır.
- Plazma fruktozamin düzeyi ile bir tarama testi yapmak mümkün değildir.
- Hastanın VKİ'nin artmasıyla plazma HbA1c değerinin GDM tanısına katkısı artmaktadır.

- Yalnızca plazma HbA1c değeri ile tarama yapmayı düşünen klinikler bu taramada NPD'nin %82 olduğunu bilmeli, sonucu negatif gelen gebelere de gelecek vizitlerde GDM bulguları açısından dikkat etmelidirler.
- Bu konuda yapılacak çalışmalarda, ilk vizitteki plazma HbA1c düzeyi ile 24-28. haftadaki plazma HbA1c düzeyi arasındaki farkın sağlıklı ve GDM'li gruplarda karşılaştırılması anlamlı sonuç verebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mayer JP, Zhang F, DiMarchi RD. Insulin structure and function. *Peptide Science*. 2007;88(5):687-713.
2. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
3. Soumya S, Rohilla M, Chopra S, Dutta S, Bhansali A, Parthan G, et al. HbA1c: A Useful Screening Test for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(12):899-904.
4. Kwon SS, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Lim JB. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):38-43.
5. Barquiel B, Herranz L, Hillman N, Burgos M, Grande C, Tukia KM, et al. HbA1c and Gestational Weight Gain Are Factors that Influence Neonatal Outcome in Mothers with Gestational Diabetes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(6):579-85.
6. Renz PB, Chume FC, Timm JRT, Pimentel AL, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(10):1435-49.
7. Sevket O, Sevket A, Ozel A, Dansuk R, Kelekci S. The use of HbA1c as an aid in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(8):690-2.
8. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):169-76.



9.     Uncu G, Ozan H, Cengiz C. *The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. Clin Exp Obstet Gynecol.* 1995;22(3):230-4.
10.    F. Gary Cunningham KJL, Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey. *Willims Obstetrics.* 25 ed2018.
11.    ACOG Practice Bulletin No. 201: *Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e228-e48.
12.    American Diabetes Association (ADA). *Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S183-s92.
13.    Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. *Diabetes and Pregnancy. Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S255-s82.
14.    ACOG Practice Bulletin No. 190: *Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
15.    American Diabetes Association (ADA). *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
16.    Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, Driggers RW, Landy HJ, Laughon SK. *Obstetric complications, neonatal morbidity, and indications for cesarean delivery by maternal age. Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1184-95.
17.    Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. *Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol.* 2012;119(3):560-5.

18. Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1323-30.
19. Bogaerts A, Van den Bergh BR, Ameye L, Witters I, Martens E, Timmerman D, et al. Interpregnancy weight change and risk for adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):999-1009.
20. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ : British Medical Journal.* 2013;346:f1169.
21. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-60.
22. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):675-85.
23. World Health Organization(WHO). WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy 2016 [ulaşım tarihi 11/11/2020]. Available from: <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-diagnosis-gestational-diabetes-pregnancy-0>.
24. Sacks DA, Black MH, Li X, Montoro MN, Lawrence JM. Adverse Pregnancy Outcomes Using The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria: Glycemic Thresholds and Associated Risks. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):67-73.

25. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
26. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e87863.
27. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2017;129(2):273-80.
28. Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(2):323-34, x.
29. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):737-44.
30. Figueroa D, Landon MB, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Casey B, et al. Relationship between 1-hour glucose challenge test results and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1241-7.
31. Mollberg M, Hagberg H, Bager B, Lilja H, Ladfors L. High birthweight and shoulder dystocia: the strongest risk factors for obstetrical brachial plexus palsy in a Swedish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(7):654-9.
32. Biggio JR, Jr., Chapman V, Neely C, Cliver SP, Rouse DJ. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):290-6.

33. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. *Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). Obstet Gynecol.* 2002;99(4):537-41.
34. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. *Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. Bmj.* 2020;369:m1361.
35. Tabachnick BGaF, L.S. . *Using Multivariate Statistics*, Pearson, Boston. 2013.
36. Metz CE. *Basic principles of ROC analysis. Semin Nucl Med.* 1978;8(4):283-98.
37. Böhning D, Holling H, Patilea V. *A limitation of the diagnostic-odds ratio in determining an optimal cut-off value for a continuous diagnostic test. Stat Methods Med Res.* 2011;20(5):541-50.
38. Zogheib E, Cosse C, Sabbagh C, Marx S, Caus T, Henry M, et al. *Biological scoring system for early prediction of acute bowel ischemia after cardiac surgery: the PALM score. Ann Intensive Care.* 2018;8(1):46.
39. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: *Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics & Gynecology.* 2018;131(2):406-8.
40. Benhalima K, Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, et al. *The Sensitivity and Specificity of the Glucose Challenge Test in a Universal Two-Step Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus Using the 2013 World Health Organization Criteria. Diabetes Care.* 2018;41:dc180556.
41. Chua S, Thai AC, Kek LP, Yeoh SC, Ratnam SS. *The glucose challenge test: a screening test for gestational diabetes mellitus. Singapore Med J.* 1993;34(4):303-5.

42. Bhavadharini B, Mahalakshmi MM, Deepa M, Harish R, Malanda B, Kayal A, et al. Elevated glycated hemoglobin predicts macrosomia among Asian Indian pregnant women (WINGS-9). *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):184-9.
43. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2013;41(5):523-8.

## 8. ÖZET

### ORAL GLUKOZ YÜKLEME TESTİNE ALTERNATİF YÖNTEM: HbA1c VE FRUKTOZAMİN

Diyabet gebelikte önemli komplikasyonlarla ilerleyebilen bir hastalıktır. Bu nedenle her kadına gebelikte diyabet taraması yapılması önerilmektedir. Gebelikte diyabet taraması oral glukoz yükleme testi ile tanısı ise oral glukoz tolerans testleri ile yapılmaktadır. Fakat bazı gebeler yanlış sosyokültürel inançlarla testin yapılmasını kabul etmemekte ya da testi tolere edemediği için yapamamaktadır.

Bu çalışmada plazma HbA1c ve fruktozamin düzeyleri kullanılarak gebelikte diyabet tarama testi elde edilmeye çalışılmıştır. Sağlıklı grupla GDM'li grubun karşılaştırıldığı bu prospektif çalışmada iki grup arasında HbA1c seviyeleri arasında anlamlı fark elde edilmişse de fruktozamin düzeyi için aynı durum söz konusu olmamıştır. Bu nedenle HbA1c düzeyi ile gebelerin vizitlerindeki VKİ'leri derinlemesine araştırılmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesine Ocak 2017-Eylül 2020 tarihleri arasında başvuran 41 GDM'li ve 82 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. HbA1c kesme değerini %4,85 kabul ederek yapılan tarama testinde, ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0,754, sensitivite %75,6, spesifite %58,5 olarak bulunmuştur. Bu test yalnızca gebeliğin 24. haftasındaki vizitte obez (VKİ >30) olan hastalara uygulanırsa testin sensitivitesi %84'e, spesifitesi %61'e çıkmakta ve ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0,804 olmaktadır. Çalışmada oral glukoz tolerans testi esnasında obez olan hasta sayısı toplam hasta sayısının %33'üne denk gelmektedir.

Oral glukoz yükleme ve tolerans testlerinin plazma HbA1c değeri ile yapılan tarama testine üstünlüğü düşünüldüğünde, HbA1c değeri ile tarama, ancak zorunlu kalındığında başvurulması gereken bir yöntem olarak ne çıkmaktadır. Oral glukoz tolerans testi hala standart tanı yöntemi olarak devam etmektedir. Oral glukoz yükleme testi de aynı şekilde HbA1c tarama testine stndr.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diabetes Mellitus, Tarama Testi, HbA1c

## 9. SUMMARY

### ALTERNATIVE METHOD TO ORAL GLUCOSE LOADING TEST: HbA1c AND FRUCTOSAMINE

Diabetes can progress with serious complications during pregnancy. Hence, every women must be screened with oral glucose load test for diabetes during pregnancy and perform OGTT if needed. However, some womens are unable to perform these tests because of sociocultural misbeliefs or their inability to tolerate the test.

In this prospective study, we tried to obtain certain plasma HbA1c and fructosamine level for diabetes screening during pregnancy. We compared the healthy group with the GDM group and we found significant difference between the two groups in HbA1c levels, but not for fructosamine levels. For this reason, we focused more on HbA1c levels and BMIs of pregnant womens.

82 healty pregnant, 41 GDM patients who applied to Gazi University Hospital between January 2017 and September 2020 are included in this study. When the cut-off point of HbA1c is 4,85%, we obtain a screening test with 75,6% sensitivity, 58,5% specificity and area under the curve in ROC curve analysis is 0,754. If we apply this test only obese patients (BMI> 30) at OGTT visits, the sensitivity of the screening test increases to 84%, the specificity increases to 61% and the area under the curve in the ROC Curve analysis increases to 0,804. In this study, the number of obese patients during OGTT visits corresponds to 33% of the total patient number.

Considering the superiority of oral glucose loading and tolerance tests over the screening test performed with plasma HbA1c value, screening with HbA1c value



stands out as a method that should be applied as last option. OGTT still continues to be the standard diagnostic method. Also the oral glucose challenge test is superior to the HbA1c screening test.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, Screening test, HbA1c

## 10. ETİK KURUL ONAYI

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------|------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                                                                              | ETİK KURULUNUN ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | AÇIK ADRES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | TELEFON                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0312 202 69 58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | FAKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0312 202 46 73                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | E-POSTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | tipetikkurul@gazi.edu.tr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                                                 | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Oral Glukoz Tolerans Trama (OGL) Testine Alternatif Yöntem: HbA1c ve Fruktozamin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Prof. Dr. Tuncay NAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kadın Hast. ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | DESTEKLEYİCİ (Varsa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Diğer: OGTT'de GDM çıkan hastaların HbA1c ve Fruktozamin değerleri için sensitivite, spesifite ve GDM-sağlıklı limit değerlerini belirleme-Uzmanlık Tezi |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                            | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>                                                                   | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>                            |           |      |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                          | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarihi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ver.No                                                           | Dili                                                                                                         |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 16.01.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I                                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 16.01.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I                                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                  |           |      |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                    | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  | Açıklama                                                                                                     |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                         |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                         |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | DİĞER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                         |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                   | Karar No: 141                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Toplantı tarihi: 26.02.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
|                                                                                                   | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Prof. Dr. Canan ULUOĞLU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                  |                                                                                                              |                                                                  |           |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                 | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kurumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                                                                         |                                                                  | Katılım * | İmza |
| Prof. Dr. Canan ULUOĞLU<br>BAŞKAN                                                                 | Tıbbi Farmakoloji<br>A.D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | G.Ü.T.F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |      |
| Prof. Dr. Birol DEMİREL<br>BAŞKAN YARD.                                                           | Adli Tıp AD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | G.Ü.T.F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>                                             | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |           |      |

|                                     |                                           |                                        |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                                       |           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Prof. Dr. Gonca AKBULUT<br>RAPORTÖR | Fizyoloji AD.                             | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Prof. Dr. Bülent BOYACI<br>ÜYE      | Kardiyoloji AD.                           | G.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA<br>ÜYE  | Radyoloji AD.                             | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU<br>ÜYE    | Tıbbi Biyokimya<br>A.D.                   | G.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE   | Tıp Tarihi ve Etik<br>AD.                 | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Prof. Dr. Aşlı KURUOĞLU<br>ÜYE      | Psikiyatri AD.                            | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Doç. Dr. Hakan KAYIR<br>ÜYE         | Tıbbi Farmakoloji                         | COMMAT Ltd.                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Doç. Dr. Mutlu DOĞAN<br>ÜYE         | İç Hast. AD. Tıbbi<br>Onkoloji BD.        | Ank. Numune<br>Eğt. ve<br>Araşt. Hast. | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Doç. Dr. N. Arda DEMİRKAN<br>ÜYE    | Genel Cerrahi AD.                         | A.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç. Dr. Anıl TAPISIZ<br>ÜYE        | Çocuk Sağlığı ve<br>Hast. AD. Ç. Nör. BD. | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR<br>ÜYE       | Biyoistatistik AD.                        | H.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU<br>ÜYE  | Hukukçu                                   | G.Ü. Hukuk<br>Fakültesi                | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |
| Aysel ÖZER<br>ÜYE                   | Sivil Temsilci                            | Emekli<br>Öğr. Üyesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |           |

- \* Araştırma ile İlişki
- \*\* Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Anıl Doğukan

**Soyadı:** Tatal

**Doğum Yeri ve Tarihi:** İzmir/1991

**Eğitimi:**

2002 Azot İlköğretim Okulu (Kütahya)

2005 Nurettin Ersin İlköğretim Okulu (Ankara)

2009 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (Ankara)

2015 Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi (Ankara)

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

**Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):**

1. Bayhan T, Ünal Ş, Ünlü O, Küçüker H, Tatal AD, Karabulut E, Gümrük F.  
The questioning for routine monthly monitoring of proteinuria in patients  
with  $\beta$ -thalassemia on deferasirox chelation. Hematology. 2017  
May;22(4):248-251. doi: 10.1080/10245332.2016.1252004. Epub 2016 Nov  
3. PMID: 27809710.