



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA TİROİD
FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Ceren KISA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN

ADANA-2025



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA TİROİD
FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Ceren KISA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde çok önemli katkıları olan, tez yazım süresince her zaman fikirlerine başvurabildiğim ve desteğini her adımda yanımda hissettiğim, aynı zamanda, onun tez öğrencisi olmanın gururunu yaşadığım çok değerli tez hocam Prof. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma,

Dört yıl boyunca sürekli destek olan asistanlık sürecinin bütün zorluklarını beraber aşmaya çalıştığımız canım eşkıdemim Büşra AKDOĞAN’a,

Başına gelen bütün talihsizliklere rağmen hayatta kalmayı başaran canım kıdemlim Bulut SAT’a,

Asistanlık süreci boyunca çalıştığım, birçok zorlu dönemi beraber geçirdiğimiz bütün asistan arkadaşlarıma,

Varlıkları her zaman bana güç veren, kendimi ne zaman kötü hissetsem onlarla vakit geçirdiğimde sıkıntılarımı unutturan sevgili yeğenlerim Naz Asel PARLAR ve Özkan Sarp PARLAR’a

Bana her zaman yol gösteren, iyi bir insan olmayı öğrendiğim, her zorlukta bana güç veren ve ayağa kalkıp devam etmem için destek olan, her başarımın temelinde yer alan canım aileme, en kıymetlilerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ceren KISA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Diyabetin Tanı Kriterleri ve Klinik.....	3
2.3. Diyabetin Sınıflandırması	4
2.4. Diyabetin Komplikasyonları	7
2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	7
2.5.1. Tarihçe.....	7
2.5.2. Prevalansı, İnsidansı ve Epidemiyolojisi	8
2.5.3. Patofizyolojisi	9
2.5.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	11
2.5.4.1. Fetal Komplikasyonlar	12
2.5.4.2. Maternal Komplikasyonlar	14
2.5.4.3. Neonatal Komplikasyon	16
2.5.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Yöntemleri.....	18
2.5.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tedavi Yöntemleri.....	21
2.6. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri	21

2.6.1. Tiroid Disfonksiyonu, Otoimmünite ve Olumsuz Gebelik Sonuçları	23
2.6.2. Tiroid Disfonksiyonu ve Olumsuz Fetal Sonuçlar.....	24
2.6.3. Tiroid Otoimmünitesi	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	27
3.2. Veri Toplama	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR	57

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 75 Gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile Gestasyonel diyabet tanı kriterleri (IADPSG, 2010).....	19
Tablo 2. 100 Gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile Gestasyonel diyabet tanı kriterleri: (Carpenter & Coustan Kriterlerine göre).....	20
Tablo 3. Tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri.....	30
Tablo 4. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 5. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında gebelik ile ilgili verilerin karşılaştırılması.....	34
Tablo 6. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında gebelik ile ilişkili bazı fetal, maternal ve neonatal komplikasyonlar yönünden karşılaştırmalar.....	36
Tablo 7. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde sosyodemografik, klinik ve gebelik ile ilgili değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki.....	38
Tablo 8. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde tiroid fonksiyonları ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki.....	38
Tablo 9. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde gebelik komplikasyonlarının belirleyicileri.....	40
Tablo 10. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde Anti-TPO değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 11. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde serbest T4 değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 13. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde tedavi şekline göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 14. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde risk faktörlerine göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 15. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde sosyodemografik, klinik ve gebelik ile ilgili değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki.....	44
Tablo 16. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde TSH ve T4 değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 17. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde risk faktörlerine göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında vücut ağırlığı açısından farklılık	33
Şekil 2. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında vücut kitle indeksi açısından farklılık	33
Şekil 3. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında ailede diyabetes mellitus öyküsü açısından farklılık	34
Şekil 4. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde yaş ile polihidramnios sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki	37
Şekil 5. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde vücut ağırlığı ile erken doğum sıklığı arasındaki pozitif yönde anlamlı ilişki	37
Şekil 6. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde vücut ağırlığı ile preeklampsi sıklığı arasındaki pozitif yönde anlamlı ilişki	37
Şekil 7. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH ile preeklampsi sıklığı arasındaki negatif yönlü anlamlı ilişki.....	39
Şekil 8. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile erken doğum sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki	44
Şekil 9. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile sezaryen sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki	45
Şekil 10. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile hiperbilirübinemi sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ACHOIS	: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AGEs	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
Anti-Tg	: Anti Tiroglobulin Antikor
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
APG	: Açlık Plazma Glukozu
DM	: Diyabetes Mellitus
ft3	: Serbest T3
ft4	: Serbest T4
GAD65	: Glutamik Asit Dekarboksilaza
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HAPO	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropin)
HPL	: Human Plasental Laktojen
IADPSG	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat-1
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PBH	: Plasental Büyüme Hormonu
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
RIA	: Rahim İçi Araç
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
Tg	: Tiroglobulin
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-A
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Gestasyonel Diyabet Hastalarında Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi ve Komplikasyonlarla İlişkisi

Amaç: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 2024 -2025 yılları arasında başvurmuş gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan ve almayan gebelerin klinik bulgularının ve tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve komplikasyonlarla ilişkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

Materyal ve Metot: Çalışmamız, GDM tanılı gebelerde tiroid fonksiyon testleri ve bu testlerin maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkisini değerlendiren tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda Endokrinoloji ve Obstetrik polikliniğine başvuran 3. Trimesterdeki gebeler alınmış ve 24-28. haftalarda tek aşamalı ya da iki aşamalı oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak takibe alınmışlardır. Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan gebelerin özgeçmiş, soygeçmiş, anamnez ve başvuru anındaki fizik muayene bulguları ile tiroid fonksiyon testleri incelenmiştir. Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan tüm gebelerin takipleri yapılarak doğum şekli, doğum haftası ve maternal ve fetal komplikasyonları kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilecek olan biyokimyasal parametreler, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi'nde kullanılmakta olan otomasyon sistemi (Mergen Tech EBYs) kullanılarak ve hastaların hasta dosyalarındaki e nabız verileri incelenerek tespit edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics (sürüm 27.0) kullanılmıştır.

Bulgular: Gestasyonel diyabeti olan gebelerin ağırlıkları ve vücut kitle indeksi GDM olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde ailede diyabet öyküsü ve önceki gebelikte GDM öyküsü, daha yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan yaş, boy, eğitim durumu, sigara kullanımı, çalışma durumu, sosyoekonomik düzey, kronik hastalık varlığı, hipertansiyon, düzenli ilaç kullanımı, Anti Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti-TPO), Anti tiroglobulin Antikor (Anti-Tg), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Maternal komplikasyonlardan polihidramnios, GDM olan grupta 6 kişide (%15,0) görülürken, GDM olmayan grupta hiç görülmemiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Fetal ve neonatal komplikasyonlarda anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH düzeyleri ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. ($p= 0,039$). Gestasyonel diyabeti olan gebelerde yaş ile polihidramnios arasında negatif yönde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,038$), bu durum yaş arttıkça polihidramnios görülme sıklığının azaldığını düşündürmektedir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde vücut ağırlığı ile erken doğum sıklığı ($p=0,033$) ve preeklampsi sıklığı arasında ($p=0,041$) pozitif yönlü bir korelasyon olduğu tespit edildi. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde yaş ile hiperbilirubinemi arasında negatif yönde ($p=0,033$); sigara kullanımı ile erken doğum arasında ($p=0,034$) ve çalışma durumu ile erken doğum arasında ($p=0,034$) pozitif yönde anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabeti olmayan

gebelerde doğum ağırlığı ile erken doğum ($p<0,001$) ve sezaryen ($p=0,014$) arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız da GDM olan ve GDM olmayan gebelerdeki tiroid fonksiyon testleri benzer bulunmuştur. GDM olanlarda, TSH düzeyi ile preeklampsi arasında negatif yönlü ilişki saptanırken, TSH düzeyinin yüksek olması preeklampsi açısından koruyucu olmuştur. Vücut kitle indeksi, gebelik ağırlığının fazla olması, ailede Diyabetes Mellitus (DM) öyküsü olanlarda GDM görülme olasılığı artmıştı. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde maternal komplikasyonlardan polihidramnios istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı azaldıkça erken doğum ve sezaryen olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bulgularımız gebelerde tiroid fonksiyon testlerinin ve risk faktörlerinin bize gebelik komplikasyonları açısından yol gösterici olduğunu önemle ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: Gestasyonel diyabetes mellitus, Tiroid Stimulan Hormon, Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, Maternal komplikasyonlar, fetal komplikasyonlar

ABSTRACT

Evaluation of Thyroid Function Tests and Their Association with Complications in Patients with Gestational Diabetes Mellitus

Objective: This study was conducted to evaluate the clinical findings and thyroid function tests of pregnant women with and without a diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) who presented to Çukurova University Faculty of Medicine Hospital between 2024 and 2025, and to investigate the association between these parameters and pregnancy-related complications.

Materials and Methods: This is a single-center, prospective study evaluating thyroid function tests in pregnant women diagnosed with GDM and the relationship between these tests and maternal and fetal complications. The study included third-trimester pregnant women who presented to the Endocrinology and Obstetrics outpatient clinics. Participants underwent one-step or two-step oral glucose tolerance testing (OGTT) between 24-28 weeks of gestation for GDM screening. Clinical history, family history, physical examination findings, and thyroid function test results of women with and without GDM were analyzed. All participants were followed until delivery, and data on delivery mode, gestational age at birth, and maternal and fetal complications were recorded. Biochemical parameters were obtained through the hospital's electronic medical record system (Mergen Tech EBYS) and by reviewing e-nabız data in patient files. Data analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 27.0.

Results: Pregnant women with GDM had significantly higher body weight and body mass index (BMI) compared to those without GDM. A family history of diabetes and a history of GDM in previous pregnancies were more prevalent among GDM patients. No statistically significant differences were found between groups regarding age, height, education level, smoking status, employment status, socioeconomic level, presence of chronic diseases, hypertension, regular medication use, anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO), anti-thyroglobulin antibodies (Anti-Tg), thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), and free T3 (fT3) levels. Among maternal complications, polyhydramnios was observed in 6 women (15.0%) in the GDM group and was not observed in the non-GDM group, a statistically significant difference ($p = 0.011$). No significant differences were observed between the groups in terms of fetal and neonatal complications. A statistically significant negative correlation was found between TSH levels and preeclampsia in women with GDM ($p = 0.039$). A significant negative correlation was also found between maternal age and polyhydramnios in the GDM group ($p = 0.038$), suggesting a lower incidence of polyhydramnios with increasing maternal age. In the GDM group, there was a significant positive correlation between body weight and the incidence of preterm birth ($p = 0.033$), and preeclampsia ($p = 0.041$). Among non-GDM women, a significant negative correlation was found between maternal age and neonatal hyperbilirubinemia ($p = 0.033$). Additionally, in the non-GDM group, significant positive correlations were identified between smoking and preterm birth ($p = 0.034$), and between employment status and preterm birth ($p =$

0.034). In the non-GDM group, birth weight was significantly and negatively correlated with both preterm birth ($p < 0.001$) and cesarean delivery ($p = 0.014$), indicating that lower birth weight increased the likelihood of these outcomes.

Conclusion: In our study, thyroid function tests were found to be similar in pregnant women with and without GDM. Among GDM patients, a negative correlation was found between TSH levels and preeclampsia, suggesting that higher TSH levels may be protective against preeclampsia. A higher BMI, excessive gestational weight gain, and a family history of diabetes were associated with a greater risk of GDM. Polyhydramnios was found to be significantly more common among GDM patients. In our study, lower birth weight was associated with an increased risk of preterm birth and cesarean delivery in the non-GDM group. Our findings emphasize the importance of evaluating thyroid function and associated risk factors during pregnancy as potential indicators of pregnancy-related complications.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Thyroid-stimulating hormone, Anti-thyroid peroxidase antibody, Maternal complications, Fetal complications

1. GİRİŞ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelik öncesinde diyabet tanısı bulunmayan kadınlarda, genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan bir karbonhidrat intoleransı durumudur. Normal gebelik sürecinde, maternal hormonal değişikliklere ek olarak plasentadan salgılanan insülin antagonisti hormonlar insülin direncinin artmasına neden olur.¹ Bu durumu dengelemek amacıyla pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu artar; böylece gelişen hiperinsülinemi aracılığıyla periferik insülin direnci kompanse edilir ve karbonhidrat toleransı korunmuş olur.¹ Ancak diyabete genetik yatkınlığı bulunan kadınlarda, gebelik sırasında artan insülin direncini karşılayacak düzeyde pankreatik yanıtın yeterli olamaması, GDM'nin gelişmesine neden olmaktadır.¹ Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) prevalansı, dünya genelinde bölgesel farklılıklar göstermekte olup %1 ile %31 arasında değişkenlik arz etmektedir.² Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups - IADPSG), gebelik sırasında diyabet tanısı bulunmayan tüm kadınlara, 24. ile 28. gebelik haftaları arasında 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmasını önermektedir.³

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı alan kadınlar, gebelik sürecinde preeklampsi gibi antenatal komplikasyonlara yakalanma açısından artmış risk altındadır.⁴ Ayrıca bu bireylerde, ilerleyen yaşam dönemlerinde tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme olasılığı da belirgin şekilde yükselmektedir.⁴ Gestasyonel Diyabetes Mellitus, anne ve çocuk için artmış feto-maternal morbidite ve komplikasyonlarla ilişkilidir.⁵

“Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu” (HAPO) çalışmasına dayanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre, gebelik sırasında GDM tanısı koymak için belirli glukoz seviyeleri dikkate alınmaktadır.

WHO önerilerine göre, gebelikte GDM tanısı için şu kriterler geçerlidir:⁵

- Açlık plazma glukozu: 92 mg/dl (5.1 mmol/L) veya daha yüksek
- 1.saat plazma glukozu: 180 mg/dl (10.0 mmol/L) veya daha yüksek
- 2.saat plazma glukozu: 153 mg/dl (8.5 mmol/L) veya daha yüksek

Bu değerlerden herhangi birinin aşılanması, GDM tanısı koymak için yeterlidir. GDM teşhisi konulduğunda, yoğun glikoz kontrolü önem kazanmaktadır. Bu, hem anne sağlığı hem de fetüsün sağlığı açısından kritik öneme sahiptir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus, gebelik süresince kan şekerinin kontrol altında tutulması gereken bir durumdur ve bu durumun yönetimi, diyet, egzersiz ve gerekirse insülin tedavisi ile sağlanabilir. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un yönetimi, gebelik sırasında ve sonrasında komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.⁵

Tıbbi araştırmalardaki gelişmeler, gebelik tiroid disfonksiyonunun yalnızca sık karşılaşılan bir gebelik komplikasyonu olmadığını, aynı zamanda ciddi obstetrik komplikasyonlara ve olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilecek önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.^{6,7} Elde edilen bulgular, pozitif tiroid antikorlarına sahip gebelerde görülen tiroid disfonksiyonunun, antikor negatif gebelere kıyasla gestasyonel diyabet riskini daha fazla artırabileceğini göstermektedir.⁸ Daha düşük fT4 seviyeleri, artmış gestasyonel diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir.⁹ Erken gebelik döneminde saptanan subklinik hipotiroidizm, preeklampsia gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tiroid antikorlarının varlığı, açıklanamayan subfertilite, düşük, tekrarlayan düşük, erken doğum ve maternal postpartum tiroidit riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁰

Bizim çalışmamızda, gebelerde rutin çalışılan, ucuz ve çoğu merkezde yapılan tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Gestasyonel Diyabet hastalarında tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. 2024 -2025 yılları arasında başvurmuş, GDM tanılı ve GDM tanısı almayan gebelerde bu biyokimyasal testlerin GDM tanısındaki tahmin gücü ve maternal ve fetal neonatal komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, insülin hormonunun mutlak ya da rölatif yetersizliği ile birlikte periferik dokularda insülinin etkisine karşı gelişen insülin direnci sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden ve çok sayıda organ sistemini etkileyerek multisistemik tutuluma yol açan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur.¹ Kronik seyirli bu hastalığın yönetimi, sürekli tıbbi izlem gerektirir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi, uzun vadede organ hasarı (retina, böbrek, sinir sistemi, kalp ve damar sistemi) gelişiminin engellenmesi ve tedaviye bağlı maliyetlerin azaltılması açısından, hem sağlık profesyonellerinin hem de hastaların sürekli eğitimi büyük önem taşımaktadır.¹ Diyabetes mellitus (DM), prevalansı giderek artan, kronik seyirli bir metabolik hastalıktır. Türkiye'de yürütülen TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre, DM prevalansı %13,7'ye ulaşmıştır.¹¹ Tip 2 DM'de insülin üretimindeki artışa rağmen hedef dokularda insülin etkisinin azalması, kronik hiperglisemiye yol açmakta; bu durum da ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) dokularda birikmesine neden olmaktadır. AGEs birikimi, hücre içi sinyal iletim yolları ve gen ekspresyonunda çeşitli değişiklikler oluşturarak hastalığın patofizyolojisine katkı sağlamaktadır.¹¹

2.2. Diyabetin Tanı Kriterleri ve Klinik

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) güncel tanı kılavuzuna göre, aşağıda belirtilen tanı kriterlerinden en az birinin karşılanması durumunda Diyabetes mellitus (DM) tanısı konulmaktadır. Bu tanı kriterleri şu şekildedir:¹²

- Diyabete özgü semptomları bulunan bireylerde, rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması
- Açlık plazma glukozunun (en az 8 saatlik açlığı takiben) iki ayrı ölçümde ≥ 126 mg/dL olarak saptanması
- 75 gram glukoz ile uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saatte ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması
- Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyinin %6,5 veya üzerinde olması.

Diyabetes mellitus tanısı alan bireylerde, oldukça çeşitli klinik belirtiler gözlemlenebilmektedir.¹³ En sık karşılaşılan semptomlar arasında ağız kuruluğu, artmış susama hissi (polidipsi), sık ve bol idrara çıkma (poliüri), gece idrara kalkma (noktüri), aşırı yeme isteği (polifaji) ya da iştahsızlık, istemsiz kilo kaybı ve bulanık görme yer almaktadır. Ayrıca, distal ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi gibi periferik nöropati bulguları da sık görülen yakınmalardandır. İdrar yolu enfeksiyonları, tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazis, mantar enfeksiyonları, ciltte kuruluk, kaşıntı ve genel yorgunluk hali de hastalarda bildirilmiş diğer klinik bulgular arasındadır.¹³

2.3. Diyabetin Sınıflandırması

ADA sınıflandırmasına göre aşağıdaki şekildedir:

i. Tip 1 Diyabetes Mellitus: Tip 1 diyabet, tüm diyabet olgularının yalnızca %5-10'unu oluşturan ve genellikle çocukluk ya da ergenlik döneminde ortaya çıkan bir endokrin bozukluktur. Bu hastalık, pankreasın insülin üreten β -hücrelerinin, bağışıklık sistemi aracılığıyla yıkıma uğraması sonucu gelişen otoimmün bir süreçtir. İmmünolojik yıkımın tanısal göstergeleri arasında adacık hücrelerine, insüline, glutamik asit dekarboksilaza (GAD65) ve tirozin fosfataz enzimleri olan IA-2 ve IA-2 β 'ye karşı gelişen otoantikorlar yer alır. Bu otoantikorların varlığı, açlık hiperglisemisi tanısı alan bireylerin yaklaşık %85-90'ında saptanabilmektedir.¹⁴

Hastalığın genetik zemini, özellikle HLA sınıf II bölgesindeki DQA, DQB ve DRB genleriyle ilişkilidir. Bu alellerin bazıları hastalık için predispozan rol oynarken, bazıları ise koruyucu etki gösterebilir. β -hücre tahribatı bireyler arasında farklı hızlarla seyredebilir; bu yıkım süreci bazı bireylerde hızlı bir şekilde seyrederken, bazı olgularda yıllar sürebilecek kadar yavaş ilerleyebilir. Hastalığın ilk bulgusu çocuklarda sıklıkla diyabetik ketoasidoz olabilirken, erişkin bireylerde daha yavaş seyreden hiperglisemi ile ortaya çıkabilir. İlerleyen dönemlerde plazma C-peptid düzeylerinin belirgin şekilde düşmesi, endojen insülin üretiminin büyük ölçüde sona erdiğini gösterir.¹⁴

Tip 1 diyabet, esasen genetik yatkınlık zemininde ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olmakla birlikte, çevresel faktörlerin de hastalığın tetiklenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Klinik başvuru sırasında bireylerin çoğunluğu zayıf ya da normal kilodadır, ancak obezite tanıyı dışlamaz. Bu bireylerde sıklıkla diğer otoimmün

hastalıklarla birliktelik gözlenir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı ve otoimmün hepatit gibi durumlar bu bağlamda dikkat çekmektedir.¹⁴

ii. Tip 2 diyabetes mellitus: Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturan, en yaygın diyabet formudur. Hastalık genellikle insülin direnci ile birlikte seyreden ve buna karşılık β -hücrelerden insülin sekresyonunun göreceli yetersizliği ile karakterizedir. Bu bireylerde insülin üretimi genellikle mevcuttur; ancak periferik dokuların insüline yanıtı bozulmuştur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise β -hücre fonksiyonlarında belirgin azalma gözlenebilir. Tip 2 diyabetli bireylerin çoğu, yaşamlarının başlangıç döneminde insülin tedavisine ihtiyaç duymaz; bu nedenle, hastalık uzun yıllar boyunca fark edilmeden seyredebilir.¹⁴

Hastalığın etiyopatogenezi oldukça heterojendir ve tam olarak netleştirilememiştir. Bilinen birincil nedenler arasında genetik yatkınlık, obezite, fiziksel inaktivite ve yaşlanma yer alır. Otoimmün β -hücre yıkımı bu formda söz konusu değildir ve klasik tip 1 diyabetle ilişkili otoantikorlar bu bireylerde saptanmaz. Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir kısmı obezdir ve visseral yağlanma insülin direncinin gelişiminde merkezi rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bazı bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) normal sınırlar içinde olsa da, artmış abdominal yağ oranı nedeniyle metabolik risk devam etmektedir.¹⁴

Tip 2 diyabetli bireylerde insülin düzeyleri sıklıkla normalin üzerindedir; ancak bu artış, glisemik kontrolün sağlanması için yetersiz kalmaktadır. Bu durum, hem insülin sekresyonunun hem de hedef organların insüline yanıtının bozulduğunu göstermektedir. İnsülin direnci yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi ile kısmen düzeltilebilir; ancak çoğu zaman tamamen normale dönmesi mümkün değildir.¹⁴

Klinik tablo genellikle sinsi başlangıçlıdır ve hiperglisemi zamanla ilerler. Diyabetin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) erken evrelerde nadiren görülür. Bu nedenle tanı sıklıkla geç konur ve hastalar komplikasyonlar geliştikten sonra sağlık hizmetlerine başvururlar. Tip 2 diyabet, özellikle makrovasküler (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk taşır.¹⁴

Risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon, dislipidemi, gestasyonel diyabet öyküsü ve bazı etnik kökenlerdeki genetik yatkınlık yer

alır. Tip 2 diyabetin ailesel geçiş gösterme olasılığı, tip 1 diyabete kıyasla daha yüksektir ve bu durum hastalığın genetik temelini desteklemektedir.¹⁴

iii. Gestasyonel Diabetes Mellitus: Son yıllarda obezite insidansındaki artış, Tip 2 DM prevalansını da anlamlı şekilde yükseltmiştir. Bu eğilim, özellikle reproduktif çağdaki kadınlarda Tip 2 DM tanısı alan bireylerin sayısının artmasına ve sonuç olarak, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren farkında olunmaksızın diyabetle seyreden gebeliklerin daha sık görülmesine neden olmuştur. Gebelik öncesi dönemde diyabet tanısı almamış ancak diyabet açısından risk taşıyan kadınların, prekonsepsiyonel dönemde glukoz metabolizması yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu değerlendirme mümkün olmamışsa, gebeliğin ilk trimesterinde tercihen 15. gebelik haftasından önce açlık plazma glukozu (APG) veya glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin ölçümü ile olası metabolik bozuklukların saptanması hedeflenmelidir.¹

Bu erken taramalar sonucunda pregestasyonel diyabetes mellitus tanısı konmayan olgularda ise, gebeliğin 24-28. haftaları arasında OGTT ile gestasyonel diyabet taraması yapılmalıdır. Tarama protokolü olarak tek aşamalı (75 g OGTT) ya da iki aşamalı (50 g tarama testi ardından 100 g OGTT) yaklaşımlar tercih edilebilir. Bu uygulamalar, hem anne hem de fetüs açısından olumsuz perinatal sonuçların önlenebilmesi için önem arz etmektedir.¹

iv. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: Bu kategori, diyabetin daha nadir ancak belirli nedenlere bağlı olarak gelişen alt türlerini kapsamaktadır:

- **Monojenik Diyabet:** Genetik mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan bu diyabet türü, genellikle genç yaşta başlar. En bilinen alt tipi *MODY* (Gençlerde Başlayan Olgun Tip Diyabet) olup, kalıtsal özellikler taşır ve tek bir gen mutasyonu ile ilişkilidir.¹³
- **İlaç veya Kimyasal Maddeye Bağlı Diyabet:** Kortikosteroidler, bazı antiretroviral ilaçlar (örneğin HIV tedavisinde kullanılan ajanlar) gibi farmakolojik maddeler, kan şekeri metabolizmasını etkileyerek diyabete neden olabilir.¹³
- **Pankreatik Hastalıklara Bağlı Diyabet:** Pankreasın yapısını veya fonksiyonunu bozan durumlar, örneğin kronik pankreatit, kistik fibrozis ya da pankreatektomi (pankreasın cerrahi olarak çıkarılması), insülin üretiminde azalma ile sonuçlanarak diyabete yol açabilir.¹³

- Endokrin Bozukluklara Bağlı Diyabet (Endokrinopatiler): Cushing sendromu ve akromegali gibi hormonal bozukluklar, insülin direncinin artmasına neden olarak kan şekeri düzeylerini olumsuz etkileyebilir.¹³

2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durum ve hipoglisemi bulunur. Diyabetik ketoasidoz genellikle tip 1 diabetes mellitus'ta görülürken, hiperozmolar tablo daha çok yaşlı tip 2 diyabetes mellitus hastalarında ortaya çıkar. Hipoglisemi ise çoğunlukla insülin veya oral antidiyabetik tedaviye bağlı olarak gelişir.¹⁵

Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılır. Mikrovasküler komplikasyonlar nöropati, nefropati ve retinopatiji; makrovasküler komplikasyonlar ise kardiyovasküler hastalıklar, felç ve periferik arter hastalıklarını içerir. Bu komplikasyonların gelişiminde glisemik kontrolün yetersizliği, hastalık süresi ve eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi önemli rol oynar.¹⁵

Diyabetik nöropati, hem periferik hem de otonom sinir sistemini etkileyerek bilişsel bozulmalara ve fonksiyon kayıplarına yol açar. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının başlıca nedenlerinden biri olup, glomerüler hasar ve albuminüri ile karakterizedir. Retinopati ise uzun süreli hipergliseminin neden olduğu retina hasarı sonucu gelişen ve görmeyi tehdit eden bir komplikasyondur.¹⁵

Sonuç olarak, diyabetin hem akut hem de kronik komplikasyonları ciddi klinik sonuçlara yol açabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle erken tanı, etkili glisemik kontrol ve komplikasyonların önlenmesine yönelik tedavi stratejileri büyük önem taşımaktadır.¹⁵

2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.5.1. Tarihçe

Diyabetes Mellitus terimi, köken olarak Yunanca “diabetes” (sifon, geçmek) ve Latince “mellitus” (tatlı) sözcüklerinden türetilmiştir. Tarihsel kaynaklar, “diabetes” ifadesinin ilk kez MÖ 250-300 yılları arasında Memphis’li Apollonius tarafından

kullanıldığını ortaya koymaktadır. Antik Yunan, Hint ve Mısır uygarlıklarında, bu hastalığın idrarda tatlılıkla ilişkilendirildiği görülmekte olup, bu gözlemler sonucunda “Diabetes Mellitus” kavramı literatüre yerleşmiştir.¹⁶

Diyabetin patofizyolojisine ilişkin önemli bir gelişme, 1889 yılında Mering ve Minkowski’nin pankreasın hastalığın oluşumundaki rolünü ortaya koymalarıyla sağlanmıştır. Bunu takiben, 1922 yılında Banting, Best ve Collip, Toronto Üniversitesi’nde yürüttükleri çalışmalarla sığır pankreasından insülin hormonunu saflaştırmayı başarmış ve bu gelişme, diyabet tedavisinde dönüm noktası niteliğinde olmuştur.¹⁶

Gestasyonel diyabetin yönetimine yönelik yaklaşımlar, gebelik döneminde diyabet tanısı alan kadınlarda görülen yüksek perinatal mortalite oranları nedeniyle uzun yıllar boyunca evrim geçirmiştir. Bu alandaki önemli bir dönüm noktası, 1964 yılında O’Sullivan ve Mahan tarafından gerçekleştirilen ve Amerika Birleşik Devletleri’nde GDM için özgül tanı kriterlerini ortaya koyan öncü çalışmanın yayımlanmasıyla yaşanmıştır.¹⁷

2.5.2. Prevalansı, İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Gestasyonel diyabetin dünya genelindeki yaygınlığı, ortalama anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, kullanılan tanı kriterlerindeki çeşitlilik de küresel GDM prevalansının net biçimde ortaya konmasını güçleştirmektedir. 2010 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) tarafından önerilen gebelikte diyabet tarama ve tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, gebelikte diyabetin küresel prevalansının yaklaşık %17 olduğu öngörülmektedir.^{18,19}

Ülkemizde yapılan bir meta analiz çalışmasında Türkiye genelinde birleşik GDM prevalansı %7,7 olarak hesaplanmış olup, bu oran %1,9 ile %27,9 arasında değişiklik göstermektedir. Bölgesel dağılım incelendiğinde, en yüksek prevalans %17,6 ile Karadeniz Bölgesi’nde, en düşük prevalans ise %5,1 ile İç Anadolu Bölgesi’nde raporlanmıştır. Derlemeye dahil edilen çalışmalar çerçevesinde 14 farklı risk faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu faktörler arasında en sık bildirilenler; ileri maternal yaş, gebelik öncesinde fazla kilolu olmak, gebelik süresince

aşırı kilo alımı, ailede diyabet öyküsü, önceki gebelikte GDM tanısı alma ve makrozomik (iri) bebek doğurma olarak öne çıkmaktadır.²⁰

2.5.3. Patofizyolojisi

Gestasyonel diyabetes mellitus gelişiminde en temel metabolik bozukluklar insülin direnci ile β -hücre disfonksiyonlarıdır. Gebelik öncesinde glukoz düzeyleri normal seyreden kadınların, gebeliğin ileri evrelerinde GDM tanısı aldıklarında, aslında gebelik öncesi dönemde de insülin duyarlılıklarında azalma olduğu saptanmıştır.²¹ Erken gebelik döneminde normoglisemi sağlayabilen annelerde, pankreas β -hücrelerinin insülin sekresyonunda artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Daha açık bir ifadeyle, gebelik sürecinde pankreas β -hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelmekte; bu yapısal değişiklikler insülin üretimini artırarak glukoz düzeylerinin fizyolojik sınırlar içinde kalmasına katkı sağlamaktadır.²²

Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerde, insülin reseptör düzeyinde bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir. Özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda, insülin reseptör β alt birimi ile insülin reseptör substrat-1'in (IRS-1) fosforilasyon düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, insülin sinyal iletiminde bozulmaya ve dolayısıyla insülin direncinin artmasına katkı sağlamaktadır.²³ Buna karşılık, IRS-1 proteinindeki serin rezidülerinin artmış düzeyde fosforilasyona uğradığı belirlenmiştir. Bu durum, insülin reseptörüne ait hücre içi sinyal iletim mekanizmasının baskılanmasına neden olarak insülin etkisinin engellenmesine yol açmaktadır.²⁴ IRS 1 proteini insülin duyarlı dokularda glukoz regülasyonunda önemli bir yere sahiptir.²⁵ Bu bozulmuş sinyal iletimi, iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz taşıyıcılarının aktivasyonunu olumsuz etkileyerek, bu dokulara glukoz alımının azalmasına neden olmaktadır.²⁵

Gebelikte iskelet kası dokusunun glukoz alımındaki azalmayı incelemek amacıyla, sezaryenle doğum yapan normoglisemik ve gestasyonel diyabetli gebelerden rektus abdominis kas örnekleri alınarak çeşitli araştırmalar yürütülmüştür. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda, gebe olmayan kadınlara kıyasla normoglisemik olan gebelerde kas dokusuna glukoz alımının yaklaşık %30 oranında azaldığı saptanmıştır.²⁶ Öte yandan, normoglisemik grubuna kıyasla GDM'li gebelerde bu azalma yaklaşık %50 düzeyine ulaşmıştır.

Önemle belirtilmelidir ki, bu gruplar arasında insülin reseptörlerinin hücre içindeki dağılımında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş; buna karşın, insülinin post-reseptör düzeydeki sinyal iletim mekanizmalarında bozulmalar olduğu ortaya konmuştur. Daha önce de vurgulandığı üzere, normoglisemik gebeler ile gebe olmayan kadınlar karşılaştırıldığında IRS-1'in tirozin rezidülerinde fosforilasyon düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalmanın temelinde ise IRS-1 protein içeriğindeki düşüşün yattığı belirlenmiştir.²⁶

Geleneksel yaklaşıma göre, gebelikte gelişen insülin direncinin temelinde plasentadan salınan human plasental laktojen (HPL) ve plasental büyüme hormonu (PBH) yer almaktadır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında her iki hormonun düzeyinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Ancak bu hormonların maternal insülin direncine doğrudan katkı sağladığına dair mekanistik düzeyde kesin ve tutarlı kanıtlar henüz ortaya konamamıştır.²

Gebelikte maternal hiperglisemiye katkıda bulunduğu düşünülen bir diğer hormon ise progesterondur. Progesteron düzeylerindeki artışın, annenin karbonhidrat metabolizması üzerinde etkili olduğu ve glukoz homeostazını değiştirebileceği öne sürülmektedir.²⁷ Progesteronun glukoz metabolizmasına etkisini destekleyen çalışmalardan birinde, bu hormonun adipositlerde IRS-1 ekspresyonunu azaltarak glukoz alımını inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bir başka deneysel çalışmada ise, progesteron reseptörü inaktive edilen farelerde glukoz toleransının iyileştiği ve pankreatik β -hücre sayısında artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, progesteronun insülin duyarlılığı ve β -hücre fonksiyonu üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerine işaret etmektedir.²⁸

Adipositlerden salınan biyolojik olarak aktif moleküller olan adipokinler; leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 gibi klasik inflamatuvar ve metabolik düzenleyicilerin yanı sıra, daha yakın dönemde tanımlanmış olan rezistin, visfatin ve apelin gibi yeni adipokinleri de içermektedir.^{29,30} Mevcut kanıtlar, bu adipokinlerden bir veya birkaçının insülin sinyal iletimini olumsuz etkileyerek insülin direncinin gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.³⁰

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri:¹

- Obezite
- İleri (> 40) yaş
- Ailede diyabet öyküsü
- Kısa boy
- Parite
- Glukozüri
- Daha önce prediyabet öyküsü
- Kortikosteroid antipsikotik ilaç kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- Polikistik over sendromu
- Ölü doğum
- Makrozomi
- GDM öyküsü

2.5.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Öte yandan, gebeliğin ilk trimesterinin tamamlanmasının ardından, hem gestasyonel diyabetin hem de prediyabet/açık diyabetin anne ve fetus üzerindeki olumsuz etkileri, maternal hiperglisemi düzeyiyle doğrudan ilişkilidir. Özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde görülen maternal hiperglisemi, çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:^{31,33}

- Preeklampsi
- Polihidramnios
- Makrozomi
- Maternal ve fetal doğum travması
- Perinatal ölüm
- Operatif doğum (sezaryen, vakum, forseps)
- Neonatal solunumsal problemler ve metabolik komplikasyonlar (hiperglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi)

2.5.4.1. Fetal Komplikasyonlar

i. Makrozomi

Gebelik haftasına göre büyük bebek (LGA) ve makrozomi, gestasyonel diyabetle en sık ilişkili olan fetal komplikasyonlardır. Fetal makrozomi, fetusun tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre %90-95 persentilin üzerinde olması ya da ağırlığının 4.000 gramı aşması şeklinde tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerde fetal makrozomi görülme oranı yaklaşık %25 iken, bu oran genel popülasyonda %12 civarındadır.³⁴

Öte yandan, kan şekeri düzeylerinin izlenmediği, medikal beslenme tedavisi uygulanmayan ve gerektiğinde insülin tedavisine başlanmayan gestasyonel diyabetli gebelerde, fetüslerin yaklaşık %20-30'unun 4.000 gramın üzerinde doğduğu bildirilmektedir.³⁵ Gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda, özellikle açlık kan şekeri ile birlikte birinci ve ikinci saat tokluk kan şekeri düzeylerinin diyet ve düzenli takip ile etkin bir şekilde kontrol altına alınması, fetal hiperinsülinemi gelişimini ve buna bağlı olarak makrozomi riskini azaltmada en temel adımdır. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) çalışmasında da yüksek maternal açlık glukoz düzeylerinin, makrozomi ve omuz distosisi riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.³⁶ Makrozomi, maternal hipergliseminin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve doğum ağırlığının artmasıyla birlikte omuz distosisi ile brakial pleksus hasarı gibi doğumla ilişkili travmaların görülme riskini artırmaktadır. Bunun yanı sıra, makrozomi yalnızca fiziksel doğum komplikasyonlarıyla sınırlı kalmamakta; özellikle neonatal hipoglisemi olmak üzere, diyabetik gebeliklerde sıkça karşılaşılan diğer perinatal sorunlarla da ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, makrozomik yenidoğanlarda, doğuma yakın dönemde açıklanamayan ani intrauterin ölüm olasılığı ile kalpte ventriküler disfonksiyona yol açabilen asimetrik septal hipertrofi vakaları daha sık rapor edilmektedir.³⁷

Makrozomi gelişiminde yalnızca artmış maternal hiperglisemi değil, aynı zamanda gebelik süresince aşırı kilo alımı da önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.^{31,35}

Sonuç olarak, makrozominin gestasyonel diyabetli gebelerde gelişen hipergliseminin fizyolojik bir yansıması olduğu ve gestasyonel diyabetle ilişkili birçok olumsuz perinatal sonucun temelinde yer aldığı söylenebilir. Yapılan çalışmalar, hafif

düzeyde gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerde bile kan şekeri düzeylerinin etkin biçimde kontrol altına alınmasının, makrozomi görülme sıklığını azaltabileceğini ortaya koymuştur.

ii. Polihidramnios

Gestasyonel diyabetle ilişkili bir diğer önemli komplikasyon ise polihidramniosdur. Polihidramniosun kesin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, fetal hiperglisemiye bağlı gelişen poliürinin, amniyotik sıvı miktarındaki artışta etkili olduğu düşünülmektedir.³⁸

Polihidramnios saptandığında, gebelik mutlaka fetal malformasyonlar açısından değerlendirilmelidir; özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemle ilgili anomaliler göz önünde bulundurulmalıdır. Her ne kadar gestasyonel diyabetin, pregestasyonel diyabetten farklı olarak doğrudan fetal malformasyon riskini artırmadığı bilinse de, genel fetal popülasyonda yaklaşık %2-4 oranında görülebilen konjenital anomalilerin bu durumda dışlanması klinik açıdan önem taşır. Nitekim yapılan iki ayrı çalışmada, gestasyonel diyabete bağlı gelişen polihidramniosun perinatal mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.³⁸

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda gestasyonel diyabetin artmış ölü doğum riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Özellikle glisemik kontrolün yetersiz olduğu gebeliklerde, intrauterin fetal ölüm riskinin, genel obstetrik popülasyona kıyasla belirgin şekilde arttığı kabul edilmektedir.³⁹

iii. Doğum Travmaları

Diyabetik annelerden doğan bebekler ile makrozomik yenidoğanlarda, özellikle omuz distosisi ve brakial pleksus hasarı gibi doğum travmalarına daha sık rastlanmaktadır. Omuz distosisi, normal gebeliklerde %0,3-0,5 oranında görülürken, diyabetik gebeliklerde bu risk 2 ila 4 kat artış göstermektedir.⁴⁰

Ancak, omuz distosisi gelişen olguların yaklaşık %70'i doğum öncesinde öngörülememektedir.

iv. Erken doğum

Gestasyonel diyabet tanısı konulan gebelerde, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen erken doğum riski, glukoz metabolizması normal olan gebelere kıyasla anlamlı derecede artmaktadır.⁴¹ Bu artış, hem spontan preterm doğum vakalarında hem de tıbbi gereklilikler doğrultusunda planlanan erken doğumlarda gözlemlenebilir.

Gestasyonel diyabet tanısı olan gebelerde preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, polihidramnios ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk gibi maternal komplikasyonlar daha yüksek sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar, doğumun planlanandan erken gerçekleşmesine neden olabilir.^{41,42}

Gestasyonel diyabetli gebelerde, fetal makrozomi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve diyabetle ilişkili fetal distres riskinde artış gözlenmektedir. Bu komplikasyonlar, perinatal mortalitenin önlenmesi amacıyla doğumun erken dönemde sonlandırılmasını gerektirebilir.³¹

Gestasyonel diyabet, intrauterin enfeksiyonlar ve inflamatuvar yanıtların gelişimine zemin hazırlayarak spontan preterm doğum riskini artırabilir.

2.5.4.2. Maternal Komplikasyonlar

i. Operatif doğum (Sezaryen)

Gestasyonel Diyabette Sezaryen Doğum Oranı

Gestasyonel diyabet (GDM) tanısı alan gebelerde sezaryen doğum oranı, normal glukoz metabolizmasına sahip olan gebelere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir.⁴¹ Bu artışın başlıca nedenleri arasında şunlar yer almaktadır:

- **Fetal makrozomi:** GDM'li gebeliklerde, 4.000-4.500 gramın üzerindeki bebeklerin doğma olasılığı artar. Bu durum, doğumun vajinal yolla gerçekleşmesini zorlaştırmakta ve sezaryen gereksinimini artırmaktadır.⁴³
- **Omuz distosisi riski:** Makrozomi ile ilişkili olarak omuz distosisi gelişme olasılığı artar. Bu durum, sezaryen doğumun tercih edilmesinde önemli bir etkidir.³¹
- **İndüksiyon başarısızlığı:** GDM'li gebelerde doğumun suni sancı ile başlatılması, sıklıkla vajinal doğumla sonuçlanmamakta, sezaryen oranlarını yükseltmektedir.⁴⁴

- Anneye ait komplikasyonlar: Hipertansiyon, preeklampsia gibi gebelikle ilişkili sistemik komplikasyonlar da sezaryen endikasyonunu artırmaktadır.⁴²
- Anne Yaşı ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) İleri yaş (≥ 35) ve obezite, GDM ile birlikte sezaryen oranını anlamlı ölçüde artırmaktadır.⁴⁴

GDM'li gebelerde genel sezaryen oranı yaklaşık %35,3 civarında bulunmuştur, ki bu oran diyabeti olmayanlara göre ~1,5 kat daha yüksektir.⁴⁵

ii. Preeklampsia

Preeklampsia, 20. gebelik haftasından sonra, daha önce normotansif olan bir kadında ortaya çıkan yeni başlangıçlı hipertansiyon ve diğer sistemik bulgularla karakterize edilen çok sistemli bir hastalıktır.⁴⁶

Hipertansiyon: $\geq 140/90$ mmHg (en az iki kez, 4 saat ara ile) ve ek olarak aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:⁴⁷

a. Proteinüri:

≥ 300 mg/24 saatlik idrar ya da protein/kreatinin ≥ 0.3

Veya idrar dipstik $\geq 1+$

b. End-organ disfonksiyonu:

Böbrek: kreatinin ≥ 1.1 mg/dL

Karaciğer: AST/ALT >2 kat üst sınır

Hematolojik: trombosit $<100\ 000/\mu\text{L}$

Nörolojik: şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu, eklampsia vb.

Pulmoner: ödem

Plasental: fetus gelişme geriliği, anormal Doppler bulgusu, ölü doğum

Gebelikte karşılaşılan preeklampsia, uteroplasental dolaşımın yetersizliğiyle ilişkilidir ve bu durum intrauterin büyüme geriliği gelişiminde belirleyici bir faktör olarak öne çıkmaktadır.⁴⁸ Preeklampsia, intrauterin büyüme geriliği, plasentanın erken ayrılması ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonları için önemli bir risk faktörüdür.^{9,49} Gestasyonel diyabet ile preeklampsia arasında bilinen bir ilişki bulunmasına rağmen, bu ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar, maternal glukoz düzeylerindeki artış ile preeklampsinin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir.⁵⁰ Son yıllarda ise, diyabetik gebeliklerde sıkça görülen insülin direncinin preeklampsia

gelişimini tetikleyebilecek olası bir faktör olarak daha fazla dikkat çektiği bildirilmektedir.

Bu konuyla ilgili olarak gerçekleştirilen güncel bir meta-analiz, gestasyonel diyabetli gebelerde insülin ve metformin tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bulgular, metformin kullanımının gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişimini anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Ancak, her iki tedavi grubunda da preeklampsisi insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁵¹ Her ne kadar bu alanda yapılmış çalışma sayısı sınırlı olsa da, gestasyonel diyabetin uygun şekilde tedavi edilmesi durumunda, preeklampsisi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi perinatal komplikasyonların azaltılmasının mümkün olabileceği öne sürülmektedir.

iii. Enfeksiyonlar

Gebelik sürecinde enfeksiyon gelişme riski, diyabetik olmayan kadınlara kıyasla Tip 1 diyabetli gebelerde belirgin şekilde daha yüksektir. Diyabetik olmayan gebelerde en az bir enfeksiyon geçirme oranı yaklaşık %25 civarındayken, Tip 1 diyabetli gebelerde bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. En sık karşılaşılan enfeksiyonlar arasında vulvovajinal kandidiyazis, idrar yolu enfeksiyonları, puerperal pelvik enfeksiyonlar ve solunum yolu enfeksiyonları yer almaktadır. Benzer şekilde, antepartum dönemde piyelonefrit görülme sıklığı diyabetik olmayan gebelerde %1 iken, Tip 1 diyabetli gebelerde bu oran yaklaşık %4 düzeyine ulaşmaktadır.⁵²

2.5.4.3. Neonatal Komplikasyon

Polisitemi, Hiperviskozite ve Hiperbilirubinemi

Gestasyonel diyabetin neden olduğu maternal hiperglisemi, fetal oksijenizasyonun azalmasına yol açabilmektedir. Bu durum, diyabetik annelerden doğan bebeklerde umbilikal kordda eritropoetin düzeylerinin yükselmesine neden olur ve dolayısıyla polisitemi gelişme olasılığı artar.⁵³ Polisitemi, doğum sonrası dönemde hiperbilirubinemi gelişiminin başlıca nedenlerinden biridir. Bu nedenle, diyabetik anne bebeklerinde fototerapiye ihtiyaç duyulma sıklığı artmaktadır. Nitekim, hiperbilirubinemi bu bebeklerin yaklaşık %25'inde saptanmıştır.⁵⁴

Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres, doğumdan sonraki ilk saatlerde ortaya çıkan ve genellikle üç gün içerisinde gerileyen geçici takipne tablosu ile karakterizedir. Bu durum, doğum eylemi başlamadan yapılan elektif sezaryen ile dünyaya gelen term yenidoğanlarda daha sık görülmektedir. Öte yandan, respiratuar distres sendromunda, akciğerlerde surfaktan üretiminin yetersizliği ve yapısal immatüriteye bağlı olarak ilerleyici atelektaziler ve solunum fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. Özellikle glisemik kontrolü sağlanamamış gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde akciğer maturasyonu gecikmekte, bu da respiratuar komplikasyon riskini artırmaktadır.⁵⁵

Neonatal Hipokalsemi

Diyabetik annelerden doğan bebeklerin yaklaşık yarısında hipokalsemiye rastlanmaktadır. Bu durum genellikle yaşamın ilk üç gününde klinik olarak belirgin hale gelir. Gebeliğin son dönemlerinde diyabetli annelerde serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesi, yenidoğanda geçici ve işlevsel bir hipoparatiroidi tablosuna yol açarak hipokalsemi gelişimine neden olabilir. Bunun yanı sıra, doğum sırasında gelişen asfiksiye bağlı hücre yıkımı sonucunda ortaya çıkan hiperfosfatemi de hipokalsemiyi şiddetlendirebilir. Ayrıca, diyabetik gebelerde sık gözlemlenen idrar yoluyla magnezyum kaybına bağlı maternal hipomagnezemi, fetal dönemde magnezyum düzeylerini etkileyerek yenidoğanda hipomagnezemiye tetiklemekte; bu durum da hipokalsemi gelişimine katkı sağlamaktadır.

Kısa dönemde mortalite ise daha çok doğumsal kardiyak anomaliler, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve perinatal asfiksiye bağlı komplikasyonlar sonucunda meydana gelmektedir.⁵⁶

Neonatal Hipoglisemi

Hipogliseminin insidansı %25 ila %40 arasında değişmektedir.⁵⁷ Gebelik süresince mevcut olan maternal hiperglisemi, fetusta da hiperglisemiye yol açar. Bu durum, fetal pankreasın beta hücrelerinde hiperplazi gelişmesine neden olur. Doğum sonrası dönemde ise, yenidoğanda hiperinsülinizm devam eder ve hipoglisemi gelişme riski artar. Metabolik kontrolün yeterli düzeyde sağlandığından emin olunana kadar kan şekeri düzeyleri yakından izlenmelidir. Hipoglisemi; tremor, apne, letarji, emme

güçlüğü, hipotoni, hipotermi, siyanoz, konvülsiyon, serebral hasar, koma ve ölüm gibi ciddi klinik tablolarla sonuçlanabilir.⁵⁸ Şiddetli ve uzun süreli hipoglisemi ataklarının acil olarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Hipoglisemi genellikle yaşamın ilk dört günü içinde ortaya çıkar ve bazen ilk hafta boyunca devam edebilir. Asemptomatik hipoglisemi ise erken dönemde, yaklaşık bir saat içinde tespit edilebilir. Diyabetik anneden doğan bebekler, özellikle ilk 12 saat boyunca daha kısa aralıklarla izlenmelidir.⁵⁹ Vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üzerinde olan gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde, kan glukoz düzeylerinden bağımsız olarak hipoglisemi riski artmaktadır ve bu durum erkek çocuklarda daha sık görülmektedir.⁶⁰

2.5.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Yöntemleri

Oral Glukoz Tolerans Testi

Gestasyonel diyabetin taranması ve tanılanmasına yönelik en uygun yöntemin belirlenmesine ilişkin klinik belirsizlik, Norbet Freinkel'in 1979 yılında GDM üzerine düzenlediği Birinci Uluslararası Çalıştayı gerçekleştirilmesinde temel etken olmuştur. Söz konusu etkinliğin en önemli çıktılarından biri, gestasyonel diyabetin taranmasına yönelik bir modelin geliştirilmesi ve taramanın 24 ila 28. gebelik haftaları arasında gerçekleştirilmesinin önerilmesidir. Bu model, 1984 yılında düzenlenen İkinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı'nda revize edilmiştir. Tüm gebelerin, son öğün zamanı ya da günün saati gözetilmeksizin 50 gram oral glukoz yükleme testi ile glukoz intoleransı açısından taranması gerektiği ve tanı koymak amacıyla ise 100 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) uygulanmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. 1990 yılında düzenlenen Üçüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı'nda tarama ve tanı kriterleri resmî olarak onaylanmıştır. Çalıştay paneli, gestasyonel diyabet gelişme riski yüksek olan kadınların taranmasında 75 gramlık OGTT kullanılmasında fikir birliğine varmıştır. 2008 yılında gerçekleştirilen öncü Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) Çalışması OGTT kapsamında değerlendirilen üç glukoz ölçümünün (açlık, glukoz yüklemesinden 1 saat ve 2 saat sonrası) her birinin gestasyonel diyabet tanısı açısından benzer öneme sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma, hiçbir glukoz değerinin tek başına anlamlı bir ilişki göstermediğini ve tanısız açıdan diğerlerine üstün olmadığını vurgulamıştır. 2008 yılında gerçekleştirilen HAPO çalışması, hafif düzeydeki hipergliseminin, önceki

gestasyonel diyabet tanı kriterlerinin altında kalan glukoz seviyelerinde dahi, olumsuz neonatal sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.⁶¹

Günümüzde GDM tanısında iki farklı yaklaşım benimsenmektedir: tek aşamalı ve iki aşamalı tanısal yöntemlerdir. İki aşamalı yöntemde, öncelikle 50 gramlık oral glukoz yükleme testi tarama amacıyla uygulanmakta; bu testin pozitif çıkması durumunda, tanının doğrulanabilmesi için 100 gramlık OGTT ile devam edilmektedir. Tanı koyulabilmesi için 100 g OGTT sonucunda en az iki glukoz değerinin referans sınırlarının üzerinde olması gerekmektedir. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ise, 2010 yılında GDM tanısı için 75 gram glukoz içeren tek aşamalı OGTT yönteminin kullanılmasını önermiştir.⁶²

75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi

Tek aşamalı yaklaşımda, 8 saatlik açlığın ardından 75 gramlık glukoz solüsyonu hastaya verilir ve venöz kan glukozu açlık, 1. ve 2. saatlerde ölçülür. Bu değerlerden bir ya da daha fazlasının üzerinde çıkması durumunda gestasyonel diyabet tanısı konulmaktadır (Tablo 1).¹⁹

Tek aşamalı OGTT yönteminin en önemli avantajı, hastanın aynı gün içerisinde test sonuçlarına ulaşabilmesidir. Bununla birlikte, bu yöntemin referans aralıklarının diğer testlere kıyasla daha düşük olması, glukoz intoleransının hafif düzeydeki formlarının da gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılmasına neden olabilmektedir. Bu durum, bazı olgularda gereksiz tıbbi müdahalelerin yapılmasına zemin hazırlayabilir.

Tablo 1. 75 Gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile Gestasyonel diyabet tanı kriterleri (IADPSG, 2010)

Zaman	Glukoz Değeri (mg/dL)	Tanı Eşiği	Açıklama
Açlık (0. saat)	≥ 92	Anormal	Açlık plazma glukozunun 92 mg/dL ve üzerinde olması
1. saat	≥ 180	Anormal	Glukoz yüklemesinden 1 saat sonra ≥ 180 mg/dL olması
2. saat	≥ 153	Anormal	Glukoz yüklemesinden 2 saat sonra ≥ 153 mg/dL olması

İki aşamalı Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

50 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Gebeliğin 24 ila 28. haftaları arasında uygulanması önerilen 50 gram oral glukoz yükleme testi (OGTT), gestasyonel diyabetin taranmasında yaygın olarak kullanılan evrensel bir yöntemdir. Bu test, pregestasyonel diyabet tanısı bulunmayan tüm gebelere rutin olarak uygulanması gereken bir tarama aracı olarak kabul edilmektedir.⁶³ Bazı klinik rehberler, obezite, ailede tip 2 diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet tanısı veya polikistik over sendromu (PCOS) gibi yüksek risk faktörlerine sahip kadınlara, gebeliğin ilk trimesterinde ek glukoz taraması yapılmasını önermektedir.⁶⁴

İki aşamalı tarama yaklaşımında, ilk basamak olarak 50 gram glukoz içeren tarama testi uygulanmakta; test sonucunun 140 mg/dL'nin üzerinde olması durumunda, ikinci basamakta tanıyı doğrulamak amacıyla üç saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) gerçekleştirilmektedir.

100 Gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

100 gram oral glukoz tolerans testinde (OGTT) iki veya daha fazla anormal glukoz değeri saptanması durumunda gestasyonel diyabet tanısı kesinleşir (Tablo 2).⁶⁵

Tablo 2. 100 Gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile Gestasyonel diyabet tanı kriterleri: (Carpenter & Coustan Kriterlerine göre)

Zaman	Glukoz Değeri (mg/dL)	Tanı Eşiği	Açıklama
Açlık (0. saat)	≥ 95 mg/dL	Anormal	Açlık plazma glukozunun 95 mg/dL ve üzerinde olması
1. saat	≥ 180 mg/dL	Anormal	Glukoz yüklemesinden 1 saat sonra ≥180 mg/dL olması
2. saat	≥ 155 mg/dL	Anormal	Glukoz yüklemesinden 2 saat sonra ≥155 mg/dL olması
3.saat	≥ 140 mg/dL	Anormal	Glukoz yüklemesinden 3 saat sonra ≥140 mg/dL olması

Gestasyonel diyabet (GDM) maternal ve fetal sağlığı olumsuz etkileyebilecek önemli bir metabolik bozukluk olduğundan, tanı ve tarama süreçleri büyük önem taşımaktadır. Güncel yaklaşımlar, risk faktörü bulunup bulunmadığına bakılmaksızın tüm gebelere GDM taramasının yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, tarama yöntemi konusunda literatürde kesin bir uzlaşma sağlanamamıştır. 2017 yılında yayımlanan kapsamlı bir Cochrane derlemesinde, tek basamaklı ve iki basamaklı tarama

stratejileri arasında klinik olarak anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir. Bu nedenle, hangi yaklaşımın tercih edileceği, ülkenin sağlık politikalarına, sağlık sistemi kaynaklarına ve hasta profiline göre değişkenlik gösterebilir.⁶⁶

2.5.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tedavi Yöntemleri

Diyet, Yaşam Tarzı Değişikliği ve İnsülin

Gestasyonel diyabet yönetiminde ilk basamak, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, tütün ve alkol kullanımından kaçınılması ile yeterli ve kaliteli uykunun sağlandığı yaşam tarzı değişikliklerini içermelidir.^{67,68} Kan şekeri düzeylerinin diyetle kontrol altına alınamadığı ya da fetal büyüme hızının normalin üzerinde seyrettiği durumlarda, farmakolojik tedavi uygulanması gerekebilir.⁶⁹ Açlık kan şekeri düzeyinin 100 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi durumunda, insülin tedavisine başlanması gerekebilir.⁶⁹ Gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar, doğum sonrası 6-12. haftalar arasında diyabet gelişimi açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca, ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet veya prediyabet gelişme riski göz önünde bulundurularak düzenli takipleri sürdürülmelidir.^{68,70,71} Günümüzde tüm klinik kılavuzlar, gebelikte diyabetin medikal tedavisinde birinci basamak olarak insülin kullanımını önermektedir. Mevcut insülin preparatları arasında GDM tedavisinde belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Gebelik kategorisi B kapsamında değerlendirilen insülinler arasında; detemir ve NPH (Neutral Protamin Hagedorn) gibi bazal insülinler ile kısa etkili regüler insülinin yanı sıra lispro ve aspart gibi hızlı etkili insülin analogları yer almaktadır.⁶⁹

2.6. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıkları, tüm yaş gruplarında kadınlarda erkeklere kıyasla 5 ila 10 kat daha yaygın olarak görülmektedir.⁷² Söz konusu hastalıkların büyük bir kısmı otoimmün özellik göstermekte olup, genellikle kadınlarda doğurganlık dönemi içerisinde ortaya çıkmaktadır. Tiroid hastalıkları ise bazı durumlarda ilk kez gebelik sürecinde belirti verebilir. Gebelik sürecinde anne, plasenta ve fetus arasında kompleks hormonal etkileşimler meydana gelmektedir. Özellikle ilk trimesterde dolaşımdaki insan koriyonik gonadotropin (hCG) düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak serbest tiroid hormonlarında artış gözlemlenmektedir. Bu nedenle hCG, TSH benzeri etki göstererek tiroid bezinin uyarılmasına katkıda bulunur.⁷³ Bu etki, serum total tiroksin (T4) ve

triiyodotironin (T3) düzeylerinde artışa yol açarken, geri bildirim mekanizması sonucunda serum TSH konsantrasyonlarında düşüş gözlemlenir.⁷⁴ Ek olarak östrojen düzeylerindeki yükselme, serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonunun artmasına neden olur. Bu taşıyıcı protein, dolaşımdaki T4 moleküllerine bağlanarak serbest T4 düzeylerinde azalmaya yol açar.⁷⁵ İyot, tiroid hormonlarının sentezi için elzem bir elementtir. Ancak gebelik sürecinde artan renal klirens ve fetusa olan iyot geçişi nedeniyle maternal serum iyot düzeylerinde azalma gözlemlenmektedir.⁷⁵

Gebeliğin ilk 12 haftasında fetus, yalnızca plasenta aracılığıyla anneden geçen T4 hormonuna bağımlıdır.⁷⁴ Bu nedenle maternal tiroid fonksiyonlarında meydana gelebilecek bozukluklar, yalnızca annenin sağlığını değil, aynı zamanda fetal gelişimi de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tiroid fonksiyonları ve tiroid hormonları, gebelik sürecinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi ve fetüsün normal gelişiminin tamamlanması açısından temel fizyolojik unsurlar arasında yer almaktadır. Hücre büyümesi, büyüme hormonu salınımı, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizması, protein sentezi ile miyokardiyal kontraktilite gibi birçok fizyolojik süreçte hayati rol oynamaktadır.

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; TSH, serbest tiroksin (serbest T4, fT4) ve Serbest triiyodotironin (serbest T3, fT3) düzeylerinin ölçümü temel parametreler olarak kullanılmaktadır.⁷⁶

Tiroid fonksiyonlarının başlangıç değerlendirmesi, TSH sekresyonunda bozulma şüphesi taşıyan nadir durumlar dışında, genellikle TSH düzeyinin ölçümü ile gerçekleştirilir.⁷⁶

Tiroid fonksiyonlarındaki bozulmalar; hipotiroidizm, hipertiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizm şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Subklinik tiroid disfonksiyonu, TSH düzeylerinin referans aralık dışında olmasına rağmen, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalması durumudur. Buna karşılık, belirgin hipotiroidi ya da hipertiroidi durumlarında T4 ve/veya T3 düzeyleri de referans aralığın dışına çıkar. Subklinik ve belirgin tiroid disfonksiyonlarının ayırt edilmesi, klinik karar süreçlerinde önemli katkılar sağlamaktadır.⁷⁶ Subklinik tiroid disfonksiyonu tiroid hastalıklarına özgü yorgunluk, kilo değişimi, saç dökülmesi gibi semptomlar her bireyde görülmeyebilir. Bu nedenle,

söz konusu bozukluk klinik belirtilerden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve semptom göstermeyen bireylerde de saptanabilir.

Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda, subklinik hipotiroidizmin prevalansının %4 ile %15 arasında değiştiği ve bu oranın yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir.⁷⁷ Gebelerde gerçekleştirilen çalışmaların büyük bir kısmı, TSH düzeylerinin değerlendirilmesinde gebelik dışı popülasyonlara ait üst referans sınırlarının kullanılması durumunda, subklinik hipotiroidizm prevalansının %2 ila %3 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır.⁷⁸

Tiroid Stimülan Hormon ile T4 ve/veya T3 hormon düzeylerinin referans aralıkların dışında saptanması, genellikle klinik belirti ve bulgularla birlikte seyreden belirgin bir tiroid hastalığına işaret eder.⁷⁶

Anti Tiroid Peroksidaz Antikor (Anti-TPO), rastgele seçilmiş gebelerin yaklaşık %2 ila %17'sinde saptanabilmektedir.⁷⁹ Anti Tiroid Peroksidaz Antikor, tiroid otoimmünitesinin bir göstergesi olmakla birlikte, her zaman tiroid fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülmeyebilir. Bununla birlikte, gebelik sürecinde Anti -TPO varlığı, hipotiroidi gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Yapılan iki prospektif çalışma, gebelik öncesinde Anti-TPO pozitif olan ötiroid kadınların yaklaşık %20'sinde, gebelik süresince TSH düzeylerinin referans aralığının üst sınırını aştığını ortaya koymuştur.^{80,81}

2.6.1. Tiroid Disfonksiyonu, Otoimmünite ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

Erken gebelik döneminde saptanan subklinik hipotiroidizm, preeklampsi gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid antikorlarının varlığı, açıklanamayan subfertilite, düşük, tekrarlayan düşük, erken doğum ve maternal postpartum tiroidit riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.⁷⁶ Tıbbi araştırmalardaki gelişmeler, gebelik tiroid disfonksiyonunun yalnızca sık karşılaşılan bir gebelik komplikasyonu olmadığını, aynı zamanda ciddi obstetrik komplikasyonlara ve olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilecek önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.^{6,7} Elde edilen bulgular, pozitif tiroid antikorlarına sahip gebelerde görülen tiroid disfonksiyonunun, antikor negatif gebelere kıyasla gestasyonel diyabet riskini daha fazla artırabileceğini göstermektedir.⁸ Ayrıca daha düşük fT4 seviyeleri de, artmış gestasyonel diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir.⁸² 27.513 Çinli kadının dahil edildiği geniş çaplı retrospektif bir çalışma, yüksek fT4 düzeylerinin gebelik diyabetine karşı, koruyucu etki gösterebileceğini göstermiştir.⁸³

2.6.2. Tiroid Disfonksiyonu ve Olumsuz Fetal Sonuçlar

1999 yılında, subklinik hipotiroidizmi bulunan annelerden doğan çocukların nörokognitif gelişimlerine ilişkin kapsamlı bir gözlemsel çalışmanın sonuçları yayımlanmıştır.⁸⁴ Haddow ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, 17. gebelik haftası civarında 25.216 kadında tiroid fonksiyon testleri gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, TSH düzeyleri %99,7 persentilin üzerinde olan ya da %98 ile %99,6 persentil arasında yer alıp plazma T4 düzeyi 100 nmol/L'nin altında olan gebelerin çocukları, tiroid fonksiyonları normal olan (ötiroid) annelerin çocuklarıyla karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma grupları; annenin yaşı, eğitim yılı sayısı, örnekleme yapıldığı gebelik haftası, serum örneklerinin saklanma süresi ve çocuğun cinsiyeti gibi değişkenler açısından eşleştirilmiştir. Hipotiroidili annelerin TSH düzeyleri 5-100 mU/L arasında değişmekte olup, olguların üçte ikisinde bu değer 10 mU/L'nin üzerinde saptanmıştır. Çalışma bulgularına göre, hipotiroidili annelerden doğan çocukların tam ölçekli IQ puanları, kontrol grubundaki çocuklara kıyasla ortalama 7 puan daha düşük bulunmuştur (P = 0.005). Haddow'un öncü niteliğindeki çalışmasının ardından, benzer konuları ele alan çeşitli gözlemsel araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Her bir çalışmanın sonuçları tutarlı olmasa da, yapılan bir meta-analiz, annelerde subklinik hipotiroidizm ve hipotiroidizminin, çocuklarda daha düşük nöropsikolojik gelişim puanları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁵

2.6.3. Tiroid Otoimmünitesi

Gebelik dönemindeki kadınlarda tiroid antikorlarının görülme sıklığı yaklaşık olarak %10 ila %15 arasında değişmektedir.⁸ Otoimmün tiroid bozukluklarının insülin direnci ile ilişkili bulunması, gestasyonel diyabet ile bu endokrinopatiler arasında patofizyolojik bir bağ olabileceğine işaret etmektedir.⁸ Son yapılan bir meta-analiz çalışmasında, Anti-TPO pozitifliği ve subklinik hipotiroidizm prevalansları sırasıyla %7,5 ve %3,1 olarak raporlanmıştır.⁸⁶ Buna karşın, konuya ilişkin çeşitli çalışmalar yürütülmüş olmasına rağmen, tiroid bozukluklarının gestasyonel diyabet gelişimi üzerindeki etkisini net bir biçimde ortaya koyan tutarlı bulgulara ulaşılamamıştır.⁸⁷

Tiroid antikorlarının varlığı, proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artışa neden olarak insülin direncinin gelişimini destekleyebilir.⁸ Daha önce gerçekleştirilen bir meta-analiz, maternal subklinik hipotiroidi ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi

incelemiş ve subklinik hipotiroidisi olan gebelerde GDM riskinin, ötiroid gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur.⁸⁸ Pozitif tiroid antikorlarına sahip gebelerde gelişen tiroid disfonksiyonunun, antikor negatif gebelere kıyasla gestasyonel diyabet gelişimi açısından daha yüksek risk taşıyabileceği öne sürülmektedir.⁸

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluklarının görülme sıklığı artış göstermektedir ve bu bozukluklar, bazı komplikasyonların gelişme riskiyle ilişkilendirilebilir.⁸⁷ Ancak, tiroid hormonları ile GDM ya da GDM'ye bağlı komplikasyonlar arasındaki ilişkinin tam olarak netleştirilemediği belirtilmektedir.⁸⁷ Yüksek fT4 seviyelerinin, gestasyonel diyabet gelişme riskinde azalma ile bağlantılı olduğu görülmüş; fT4 düzeyi en yüksek olan gruptaki gebelerin, en düşük düzeydeki gruba göre yaklaşık %29 oranında daha düşük GDM riski taşıdığı belirlenmiştir.⁸⁷ Ancak yapılan çalışmalarda, TSH düzeyleri ile tiroid fonksiyon bozukluklarının alt türleri (ötiroidi, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi, izole hipotiroksinemi) arasında ve gestasyonel diyabet gelişimiyle ilişkili anlamlı bir bağ saptanamamıştır.⁸⁷ Erken gebelik döneminde görülen subklinik hipotiroidizm ile Anti-TPO pozitif olduğu ötiroid durumun, gestasyonel diyabet riskinde artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir.⁸⁷ Subklinik hipotiroidizm, izole hipotiroksinemi ve Anti-TPO pozitifliğinin, erken doğum riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁶

i. Düşük (Spontan Gebelik Kaybı) ve Preterm Doğum

Ötiroid kadınlarda, Anti-TPO ve Anti -Tg varlığı, düşük riskini üç katına kadar artırabilir. Ayrıca bu antikorlara sahip kadınlarda preterm doğum riski de yaklaşık iki kat daha yüksektir.⁸⁹

ii. Tekrarlayan Düşükler

Tiroid otoimmünitesi Anti-TPO/Anti-Tg pozitifliği tekrarlayan gebelik kayıplarında da risk artışıyla ilişkilidir.⁹⁰

iii. Gebelik Komplikasyonları GDM, Preeklampsi, Abruptiyo

Tiroid otoimmüitesi ile bazı obstetrik komplikasyonlar; örneğin preeklampsi, GDM, anemi, plasenta ayrılması (abruptiyo), erken membran rüptürü ve polihidramnios gibi etkilenmeler bildirilmiştir, ancak bu ilişkiler netlik kazanmaya devam etmektedir.⁷⁸

Pozitif izole tiroid antikörlerine sahip kadınların gebelik sürecinde farmakolojik tedaviye ihtiyaç duymayabileceği öne sürülse de, tiroid fonksiyon bozukluğu ve pozitif tiroid antikörleri bulunan gebelerin klinik izlemi daha titizlikle yapılmalı ve TSH düzeyleri fizyolojik sınırlar içinde tutulmalıdır. Bu yaklaşım, izole tiroid disfonksiyonu olan gebelere kıyasla gestasyonel diyabet insidansının azaltılmasına katkı sağlayabilir.⁸



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, GDM hastalarında tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve bu testlerin komplikasyon gelişmesi ilişkisinin olup olmadığı amaçlanmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 04/10/2024 tarih ve 148 numaralı toplantısında onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve/veya Obstetrik polikliniğine 2024 -2025 yılları arasında başvuran ve tek aşamalı veya iki aşamalı tarama tanı testlerinden birini kullanarak GDM tanısı alan ve almayan gebeler alınmıştır. Çalışmamız, GDM ile tiroid fonksiyon testleri ilişkisini değerlendiren tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya hipotiroidi nedeniyle medikal tedavi alan hastalar, Tip 1 DM ve Tip 2 DM tanısı olanlar ve 18 yaşından küçük olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Veri Toplama

Gebelere 24-28. haftalar arasında tek aşamalı 75 gr OGTT ve iki aşamalı 100 gr OGTT testi yapıldı. Tek aşamalı 75 gram OGTT uygulamadan önce testin yapılacağı gün, kişi en az 8 saatlik açlık sonrası (gece boyunca aç kalmış olmalı) laboratuvara gelme şartı arandı. Test sabah saatlerinde ve kişinin test süresince fiziksel aktiviteden kaçınması sağlanarak uygulandı.⁹¹ İlk olarak açlık plazma glukoz düzeyi ölçüldü. Daha sonra kişi, 75 gram glukoz içeren bir çözeltiyi 5 dakika içinde oral yolla verildi. Glukoz yüklemesinden 1 saat ve 2 saat sonra venöz kan örnekleri alınarak plazma glukoz düzeyleri belirlendi.⁹² IADPSG ve WHO 2013 Kriterlerine Göre eşik değerlerden tek bir değerin aşılması ile GDM tanısı konuldu. İki aşamalı OGTT testinde önce 50 gramlık OGTT testi açlık şartı aranmaksızın yapıldı (50 gr glukoz 150 ml sıvı ile verilir). 1 saat sonra kan şekeri ölçümü ≥ 140 üzerinde olan gebelerde 2. aşama 100 gr OGTT ile yapıldı. Testten önceki en az üç gün boyunca bireyin normal karbonhidrat içeren bir diyet (günde en az 150 gram karbonhidrat) sürdürmesi gerekmektedir. Test sabah saatlerinde ve kişinin test süresince fiziksel aktiviteden kaçınması sağlanarak

uygulandı.⁹¹ İlk olarak açlık plazma glukoz düzeyi ölçüldükten sonra 100 gram anhidroz glukoz içeren sıvı, 5 dakika içinde oral yolla verildi. Glukoz alımını takiben açlık, 1., 2. ve 3. saatlerde venöz kan örnekleri alınarak plazma glukoz düzeyleri belirlendi. Değerlendirmede, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre eşik değerlerden en az ikisinin aşılması ile GDM tanısı konuldu.⁹³

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebeler hasta grubu olarak, GDM tanısı olmayan gebeler ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Hasta grubu ve kontrol grubu bilgilendirilerek onam formu alındı. Tüm gebelerin 3.trimestır döneminde demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum meslek, eğitim), bilinen sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçları, yapılan OGTT, gravida ve parite sayısı, abortus öyküsü, ailede diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde GDM öyküsü, ölü doğum öyküsü, iri bebek öyküsü, sigara kullanımı sorgulandı ve kaydedildi. Fizik muayenede arteriyel tansiyon, boy, ağırlık, VKİ ölçüldü. Gebeler gebelik boyunca takip edildi ve doğum şekli, fetal komplikasyonlar, maternal komplikasyonlar, neonatal komplikasyonlar kaydedildi. GDM ile takipli gebelerde tedavi şekli (insülin, diyet) sorgulandı ve kaydedildi.

Laboratuvar parametreleri olarak TSH, Serbest T4, Serbest T3, Anti-TPO, Anti-Tg için kan örneği alındı ve sonuçları kaydedildi.

- Laboratuvar parametrelerinin hastanemizdeki referans aralıkları:
- TSH: 0.38-5.33 (mIU/L)
- Anti -TPO: 0-9 U/Ml
- Anti-Tg: 0-4 U/ml
- Serbest T3 : 2,3-4,2 pg/ Ml
- Serbest T4: 0,61-1,12 Ng/Dl

TSH düzeyleri, Serbest T3, Serbest T4, Anti TPO ve Anti-Tg düzeyleri Beckman Coulter UniCel DxI 800 cihazında serum örneğinden immünoenzimatik (sandviç) yöntem ile ölçülmüştür.

Oral Glukoz tolerans testinde yer alan glukoz düzeyleri Beckman Coulter UniCel AU5800 cihazında serum örneğinden spektrofotometre yöntem ile ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics (sürüm 27.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak, grafikler ise GraphPad Prism (sürüm 10.4.1, GraphPad Software,

San Diego, CA, ABD) ile oluşturulmuştur. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi, basıklık-çarpıklık değerleri ve histogramlar incelenerek değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (%25-%75) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak raporlanmıştır.

Alt grup analizlerinde örneklem büyüklüğünün yeterliliği gözetilmiş; ikili karşılaştırmalarda her bir grupta örneklem sayısı en az 10, korelasyon analizinde ise en az 6 olan parametreler ile analizlere devam edilmiştir. İkili karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler için dağılıma göre Bağımsız Örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda etki büyüklüğü sürekli değişkenlerde Cohen's d ile (0,20-0,49: küçük, 0,50-0,79: orta, $\geq 0,80$: büyük etki),⁹⁴ kategorik değişkenlerde ise Cramer's V ile (2x2 tablolar için 0,10-0,29: küçük, 0,30-0,49: orta, $\geq 0,50$: büyük etki) değerlendirilmiştir.⁹⁵ Analizlerinde Spearman korelasyon katsayısı (rho) hesaplanmış ve katsayılar |0,00-0,19|: çok zayıf, |0,20-0,39|: zayıf, |0,40-0,59|: orta, |0,60-0,79|: güçlü, |0,80-1,00|: çok güçlü ilişki şeklinde yorumlanmıştır.⁹⁴

Gestasyonel diyabeti olan gebelerde gebelik komplikasyonlarının olası belirleyicilerini incelemek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmış; bu aşamada, korelasyon analizinde $p < 0,15$ düzeyinde anlamlı ilişki gösteren bağımsız değişkenler modele dahil edilmiştir. Lojistik regresyonun varsayımları kapsamında çoklu doğrusal bağlantı VIF (< 10) ve tolerans ($> 0,1$) değerleri ile uç değerler ise Cook's Distance (< 1) ve Leverage değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 3’de tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri gösterilmiştir. Buna göre, çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşı 33,0 yıl (30,0-38,0), ortalama boyu 163,2±5,8 cm, ortalama vücut ağırlığı 84,0 kg (75,0-93,8) ve ortalama VKİ 32,0±5,4 kg/m² olarak belirlenmiştir. Tiroid parametreleri incelendiğinde, Anti-TPO düzeyi ortalama 0,40 IU/mL (0,20-1,05), Anti-Tg düzeyi ortalama 0,10 U/mL (0,00-0,30), TSH ortalama 1,86±1,19 mIU/L, serbest T4 ortalama 0,61±0,11 ng/dL ve serbest T3 ortalama 3,10±0,51 pg/mL olarak saptanmıştır. Obstetrik öyküde, gravida ortalama 3,0 (2,0-4,0), parite ortalama 2,0 (1,0-2,0) olup, ortalama doğum ağırlığı 3262,1±565,5 g’dır. Katılımcıların %50,0’sinde GDM mevcutken, eğitim durumu dağılımı sırasıyla okuryazar değil %6,3, ilkökul %26,3, ortaokul %13,8, lise %28,8 ve üniversite %25,0 şeklindedir. Sigara kullanımı %15,0, çalışma durumu ise %87,5 çalışmıyor ve %12,5 çalışıyor olarak bulunmuştur. Sosyoekonomik düzey düşük %40,0, orta %56,3, yüksek %3,8 oranındadır. Kronik hastalık oranı %6,3, hipertansiyon %1,3, düzenli ilaç kullanımı %6,3’tür. Ailede DM öyküsü %58,8 oranında mevcuttur. Diyabet tedavi şekli açısından katılımcıların %33,8’i diyet, %16,3’ü diyet+insülin tedavisi almakta, %50,0’si ise tedavi almamaktadır. Abortus öyküsü %37,5, trimester dağılımı üçüncü trimester %100, Önceki gebelikte GDM öyküsü %12,5, ölü doğum öyküsü %10,0, iri doğum öyküsü %11,3 ve RİA öyküsü %12,5 oranında bildirilmiştir.

Tablo 3. Tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik verileri

Değişken	Ortalama / Ortanca	Standart sapma / %25 - %75
Yaş, yıl ^b	33,0	30,0 - 38,0
Boy, cm ^a	163,2	5,80
Kilo, kg ^b	84,0	75,0 - 93,8
VKİ, kg/m ² ^a	32,0	5,4
Anti-TPO, IU/mL ^b	0,40	0,20 - 1,05
Anti-Tg, U/mL ^b	0,10	0,00 - 0,30
TSH, mIU/L ^a	1,86	1,19 - 2,49
Serbest T4, ng/dL ^a	0,61	0,11
Serbest T3, pg/mL ^a	3,10	0,51
Gravida, n ^b	3,0	2,0 - 4,0
Parite, n ^b	2,0	1,0 - 2,0
Doğum ağırlığı, kg ^a	3262,1	565,5
	n	%
GDM		
Var	40	50,0
Yok	40	50,0

Tablo 3'ün devamı

Eğitim durumu		
Okuryazar değil	5	6,3
İlkokul	21	26,3
Ortaokul	11	13,8
Lise	23	28,8
Üniversite	20	25,0
Sigara	12	15,0
Çalışma durumu		
Çalışmıyor	70	87,5
Çalışıyor	10	12,5
Sosyoekonomik durum		
Düşük	32	40,0
Orta	45	56,3
Yüksek	3	3,8
Kronik hastalık	5	6,3
Hipertansiyon	1	1,3
Düzenli ilaç kullanımı	5	6,3
Ailede DM öyküsü	47	58,8
DM tedavi şekli		
Diyet	27	33,8
Diyet ve insülin	13	16,3
Tedavi almıyor	40	50,0
Abortus öyküsü	30	37,5
Trimester		
Birinci	0	0,0
İkinci	0	0,0
Üçüncü	80	80,0
Önceki gebelikte GDM öyküsü	10	12,5
Ölü doğum öyküsü	8	10,0
İri doğum öyküsü	9	11,3
RIA öyküsü	12	12,5

a: ortalama±standart sapma, b: ortanca (%25 - %75). Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru, Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3:Triiyodotironin

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin 19'una 100 gr OGTT ve 21 'ine 75 gr OGTT yapılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Gebeler GDM olan gebeler ile olmayanlar olarak incelendiğinde; bazı sosyodemografik ve klinik değişkenlerde anlamlı farklar bulunmuştur (Tablo 4).

GDM olan gebelerin ağırlıkları GDM olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,031$) (Şekil 1). Benzer şekilde, VKİ'de GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,005$) (Şekil 2). Ayrıca, ailede diyabet öyküsü GDM olan gebelerde daha yaygın bulundu ($p=0,041$) (Şekil 3).

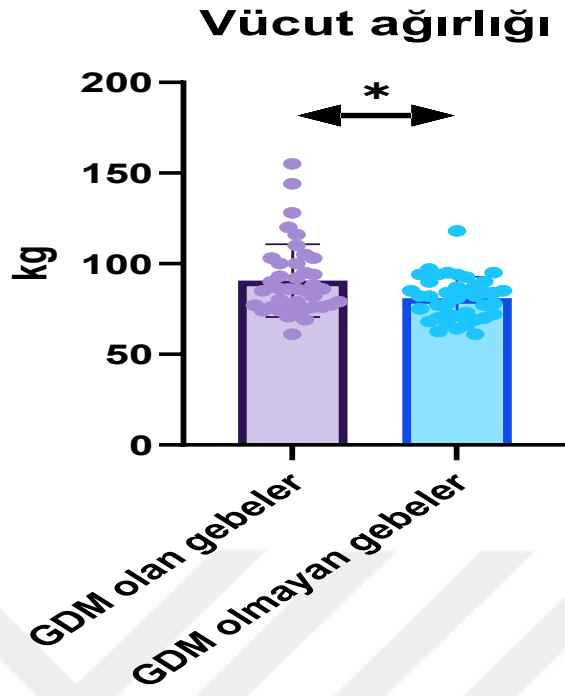
Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan gebeler arasında yaş, boy, eğitim durumu, sigara kullanımı, çalışma durumu, sosyoekonomik düzey, kronik hastalık varlığı,

hipertansiyon, düzenli ilaç kullanımı, Anti-TPO, Anti-Tg, TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

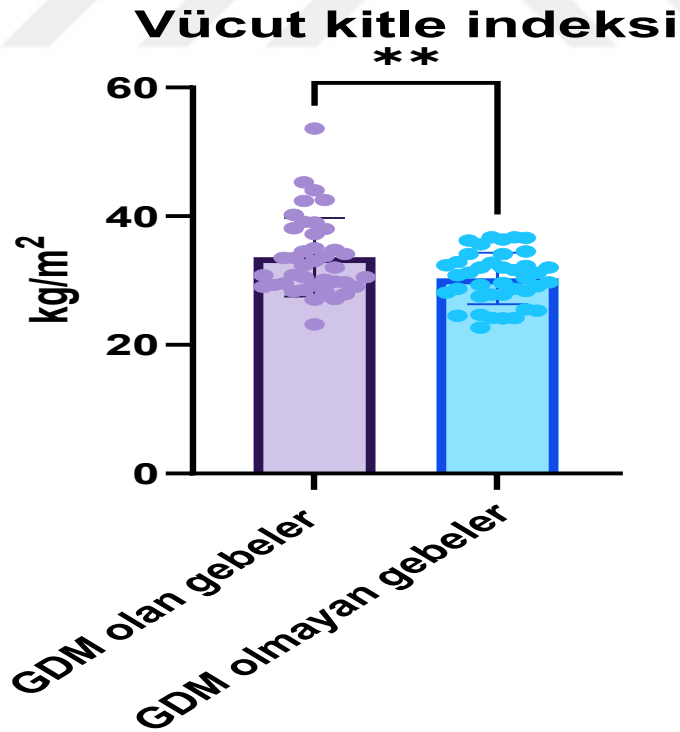
Değişkenler	GDM olan gebeler N=40	GDM olmayan gebeler N=40	Etki büyüklüğü	p-değeri
Yaş, yıl ^b	32,5 (30,0 - 38,0)	33,0 (30,3 - 37,8)	0,028	0,900 ^ψ
Boy, cm ^a	163,0±5,1	163,4±6,5	0,064	0,774 [†]
Kilo, kg ^b	86,0 (76,3 - 100,0)	82,0 (71,3 - 89,4)	0,495	0,031 ^ψ
VKİ, kg/m ² ^a	33,62±6,09	30,31±4,00	0,643	0,005 [†]
Eğitim durumu ^c				
Okuryazar değil	2 (5,0)	3 (7,5)		
İlkokul	11 (27,5)	10 (25,0)		
Ortaokul	7 (17,5)	4 (10,0)	0,135	0,834 ^Ω
Lise	10 (25,0)	13 (37,5)		
Üniversite	10 (25,0)	10 (25,0)		
Sigara ^c	6 (15,0)	6 (15,0)	0,000	>0,999 ^Ω
Çalışma durumu ^c				
Çalışmıyor	36 (90,0)	34 (85,0)	0,076	0,499 ^Ω
Çalışıyor	4 (10,0)	6 (15,0)		
Sosyoekonomik durum ^c				
Düşük	20 (50,0)	12 (30,0)		
Orta	20 (50,0)	25 (62,5)	0,264	0,062 ^Ω
Yüksek	0 (0,0)	3 (7,5)		
Kronik hastalık ^c	3 (7,5)	2 (5,0)	0,052	0,644 ^Ω
Hipertansiyon ^c	1 (2,5)	0 (0,0)	0,113	0,314 ^Ω
Düzenli ilaç kullanımı ^c	3 (7,5)	2 (5,0)	0,052	0,644 ^Ω
Ailede DM öyküsü ^c	28 (70,0)	19 (47,5)	0,229	0,041 ^Ω
DM tedavi şekli ^c				
Diyet	27 (67,5)	0 (0,0)		
Diyet ve insülin	13 (32,5)	0 (0,0)	NA	NA
Tedavi almıyor	0 (0,0)	40 (100,0)		
Anti-TPO, IU/mL ^b	0,40 (0,20 - 2,40)	0,40 (0,20 - 0,70)	0,141	0,526 ^ψ
Anti-Tg, U/ml ^b	0,10 (0,00 - 0,65)	0,10 (0,00 - 0,20)	0,580	0,298 ^ψ
TSH, mIU/L ^a	1,67±0,83	2,04±1,19	0,369	0,103 [†]
Serbest T4, ng/dL ^a	0,62±0,11	0,60±0,10	0,204	0,370 [†]
Serbest T3, pg/mL ^a	3,13±0,37	3,07±0,63	0,123	0,590 [†]

a: ortalama±standart sapma, b: ortanca (%25 - %75), c: sayı (%), (†): Bağımsız t-testi, (ψ): Mann Whitney U testi, (Ω): Pearson ki-kare testi. Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru, Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin Antikor, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T3:Triiyodotironin



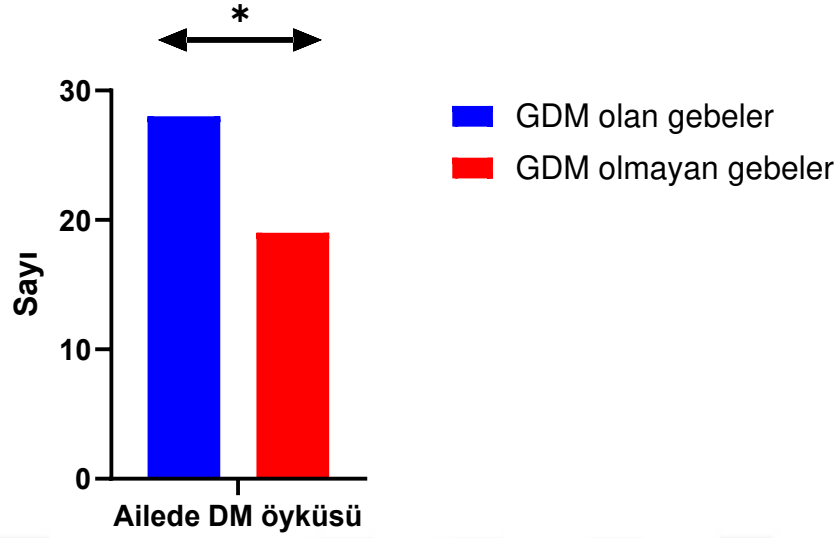
Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel diyabetes Mellitus

Şekil 1. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında vücut ağırlığı açısından farklılık



Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

Şekil 2. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında vücut kitle indeksi açısından farklılık



Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

Şekil 3. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında ailede diyabetes mellitus öyküsü açısından farklılık

Tablo 5’de Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında gebelik ile ilgili verilerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Buna göre, önceki gebelikte GDM öyküsü, GDM grubunda %25 oranında bulunurken, GDM olmayan grupta hiç görülmemiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Diğer yandan abortus öyküsü, trimester dağılımı, önceki gebelikte GDM öyküsü, ölü doğum öyküsü, iri doğum öyküsü, rahim içi araç öyküsü, gravida ve parite sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında gebelik ile ilgili verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	GDM olan gebeler N=40	GDM olmayan gebeler N=40	Etki büyüklüğü	p-değeri
Abortus öyküsü ^c	17 (42,5)	13 (32,5)	0,103	0,356 ^Ω
Trimester ^c				
Birinci	0 (0,0)	0 (0,0)		
İkinci	0 (0,0)	0 (0,0)		
Üçüncü	40 (100,0)	40 (100,0)	0,000	>0,999 ^Ω
Önceki gebelikte GDM öyküsü ^c	10 (25,0)	0 (0,0)	0,378	<0,001 ^Ω
Ölü doğum öyküsü ^c	4 (10,0)	4 (10,0)	0,000	>0,999 ^Ω
İri doğum öyküsü ^c	6 (15,0)	3 (7,5)	0,119	0,288 ^Ω
RİA öyküsü ^c	6 (15,0)	6 (15,0)	0,000	>0,999 ^Ω
Gravida, n ^b	3,0 (2,0 - 4,0)	4,0 (2,0 - 5,0)	0,188	0,394 ^Ψ
Parite, n ^b	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (0,0 - 2,0)	0,062	0,772 ^Ψ

a: ortalama±standart sapma, b: ortanca (%25 - %75), c: sayı (%), (†): Bağımsız t-testi, (Ψ): Mann Whitney U testi, (Ω): Pearson ki-kare testi. Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel diyabet, RİA: Rahim içi araç

Tablo 6’da çalışmamızda takip edilen gebelerden GDM olanlar ile GDM olmayanlar arasında gebelikle ilişkili bazı fetal, maternal ve neonatal komplikasyonlar yönünden karşılaştırmalar gösterilmiştir.

GDM olan ve olmayanlar arasında doğum şekli ($p=0,431$) ve doğum ağırlığı ($p=0,172$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Fetal komplikasyonlar incelendiğinde; polihidramnios, GDM olan grupta 6 kişide (%15,0) görülürken, GDM olmayan grupta hiç görülmemiştir; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Diğer fetal komplikasyonlardan iri bebek, GDM grubunda 4 kişide (%10,0), kontrol grubunda 1 kişide (%2,5) izlenmiştir ($p=0,166$). Oligohidramnios, GDM grubunda 1 kişide (%2,5), kontrol grubunda hiç görülmemiştir ($p=0,314$). Erken doğum, GDM grubunda 16 (%40,0), kontrol grubunda ise 12 (%30,0) gebede gözlenmiştir ($p=0,348$). Gelişim geriliği, sadece kontrol grubunda 1 kişide (%2,5) bulunmuştur ($p=0,314$). Doğum travması ise hiçbir grupta görülmemiştir.

Maternal komplikasyonlardan sezaryen doğum, GDM grubunda 33 (%82,5), kontrol grubunda ise 30 (%75,0) gebede gerçekleşmiştir ($p=0,412$). Postpartum kanama GDM grubunda 1 kişide (%2,5) izlenmiş, kontrol grubunda ise görülmemiştir ($p=0,314$). Diğer maternal komplikasyonlar olan spontan abortus, kronik anemi, uç organ hasarı grupların hiçbirinde gözlenmezken, postpartum doku enfeksiyonu kontrol grubunda 2 kişide (%5,0) izlenmiş, GDM grubunda gözlenmemiştir ($p=0,152$). İdrar yolu enfeksiyonu, her iki grupta da 2 kişide (%5,0) görülmüştür ($p>0,999$). Preeklampsi GDM grubunda 6 (%15,0), kontrol grubunda ise 2 (%5,0) olguda tespit edilmiştir ($p=0,136$).

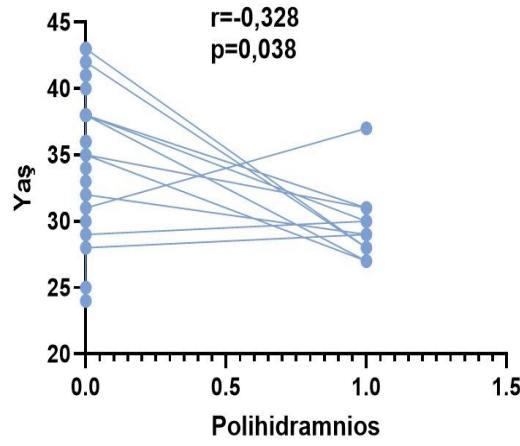
Neonatal komplikasyonlardan hipoglisemi yalnızca GDM grubunda 1 kişide (%2,5) gözlenmiştir ($p=0,314$), hipokalsemi hiçbir grupta görülmemiştir. Hiperbilirubinemi, GDM grubunda 10 (%25,0), kontrol grubunda ise 6 (%15,0) yeni doğanda saptanmıştır ($p=0,264$). Respiratuvar distres sendromu, GDM grubunda 4 kişide (%10,0) ve kontrol grubunda 6 kişide (%15,0) gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,499$).

Tablo 6. Gestasyonel diyabeti olan ile olmayan gebeler arasında gebelikle ilişkili bazı fetal, maternal ve neonatal komplikasyonlar yönünden karşılaştırmalar

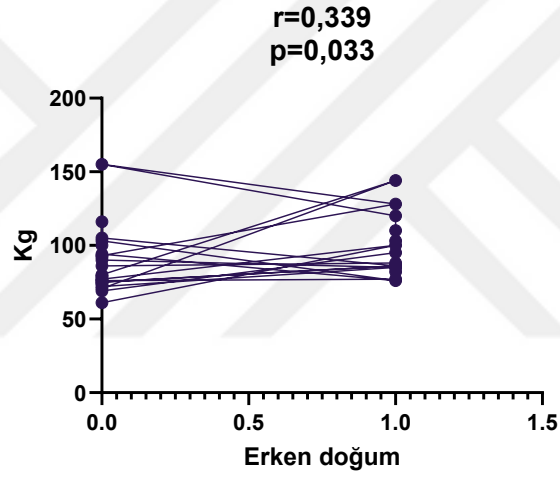
Değişkenler	GDM olan gebeler (N=40)	GDM olmayan gebeler (N=40)	Etki büyüklüğü	p değeri ^Ω
Doğum şekli ^c				
Vajinal	8 (20,0)	11 (12,5)	0,088	0,431 ^Ω
Sezaryen	32 (80,0)	29 (72,5)		
Doğum ağırlığı, kg ^a	3348,6±505,8	3175,5±613,7	0,308	0,172 [†]
Fetal komplikasyonlar^c				
İri bebek	4 (10,0)	1 (2,5)	0,155	0,166
Polihidramnios	6 (15,0)	0 (0,0)	0,285	0,011
Oligohidramnios	1 (2,5)	0 (0,0)	0,113	0,314
Erken doğum	16 (40,0)	12 (30,0)	0,105	0,348
Gelişim geriliği	0 (0,0)	1 (2,5)	0,113	0,314
Doğum travması	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000	>0,999
Maternal komplikasyonlar^c				
Spontan abortus	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000	>0,999
Sezaryen	33 (82,5)	30 (75,0)	0,092	0,412
Postpartum kanama	1 (2,5)	0 (0,0)	0,113	0,314
Kronik anemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000	>0,999
Uç organ hasarı	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000	>0,999
Postpartum doku enfeksiyonu	0 (0,0)	2 (5,0)	0,160	0,152
İdrar yolu enfeksiyonu	2 (5,0)	2 (5,0)	0,000	>0,999
Preeklampsi	6 (15,0)	2 (5,0)	0,167	0,136
Neonatal komplikasyonlar^c				
Hipoglisemi	1 (2,5)	0 (0,0)	0,113	0,314
Hipokalsemi	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000	>0,999
Hiperbilirubinemi	10 (25,0)	6 (15,0)	0,125	0,264
Respiratuvar distres	4 (0,0)	6 (15,0)	0,076	0,499

c: sayı (%), (Ω): Pearson ki-kare testi. Kısaltmalar: GDM: Gestasyonel diyabet

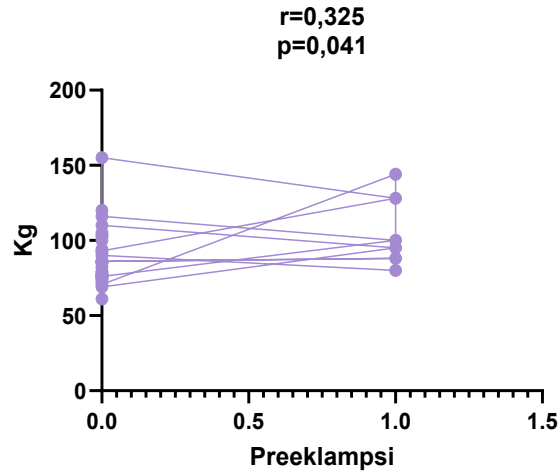
Çalışmamızda sadece GDM’li olan gebeler incelendiğinde, GDM’li gebelerde bazı sosyodemografik, klinik ve obstetrik değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (Tablo 7). Gebe yaşı ile polihidramnios arasında negatif yönde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($\rho=-0,328$, $p=0,038$) (Şekil 4), bu durum yaş arttıkça polihidramnios görülme sıklığının azaldığını düşündürmektedir. Vücut ağırlığı ile erken doğum sıklığı arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir ($r=0,339$, $p=0,033$), (Şekil 5). Buna benzer olarak vücut ağırlığı ile preeklampsi sıklığı arasında da pozitif yönlü bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,325$, $p=0,041$) (Şekil 6). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile erken doğum arasında pozitif bir ilişki saptanmış ($\rho=0,298$, $p=0,061$) olmakla birlikte bu ilişki sınırda anlamlılık göstermektedir. Ayrıca, VKİ ile preeklampsi arasında da pozitif yönlü bir eğilim izlenmiş ($\rho=0,291$, $p=0,068$), ancak bu bulgu istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.



Şekil 4. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde yaş ile polihidramnios sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki



Şekil 5. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde vücut ağırlığı ile erken doğum sıklığı arasındaki pozitif yönde anlamlı ilişki



Şekil 6. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde vücut ağırlığı ile preeklampsi sıklığı arasındaki pozitif yönde anlamlı ilişki

Tablo 7. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde sosyodemografik, klinik ve gebelik ile ilgili değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki

Değişken	Fetal komplikasyonlar				Maternal komplikasyonlar				Neonatal komplikasyon	
	PHA		Erken doğum		Sezaryen		Preeklampsi		Hiperbilirubinemi	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Yaş	-,328	,038	,089	,586	,017	,916	,204	,207	,123	,450
Boy	,097	,550	,240	,136	,089	,586	-,018	,911	,043	,794
Kilo	-,039	,809	,339	,033	,003	,986	,325	,041	,228	,157
VKİ	-,021	,897	,298	,061	,029	,861	,291	,068	,125	,442
Sigara	,020	,904	-,200	,216	,009	,955	,020	,904	,081	,620
Çalışma	-,140	,389	-,102	,531	,154	,344	-,140	,389	,000	,999
Ailede DM öyküsü	-,183	,257	-,245	,128	,273	,089	-,031	,852	,000	,999
DM tedavi şekli	-,142	,382	,087	,593	,039	,813	,157	,333	,216	,181
Abortus	,007	,963	-,022	,894	,039	,813	,157	,333	-,154	,342
GDM öyküsü	-,081	,620	,000	,999	,114	,484	,081	,620	-,200	,216
Ölü doğum öyküsü	-,140	,389	,068	,677	-,066	,687	,093	,567	-,192	,234
İri doğum öyküsü	,020	,193	-,057	,726	,009	,955	,020	,904	-,081	,620
Doğum şekli	,210	,193	,026	,876	NA	NA	-,140	,389	,000	,999
Doğum ağırlığı	,218	,176	,088	,587	,094	,564	-,018	,911	-,005	,976
RİA öyküsü	,216	,181	-,057	,726	-,175	,280	,020	,904	-,081	,620
Gravida	-,140	,387	-,075	,645	-,106	,517	,031	,848	-,170	,295
Parite	-,105	,520	,051	,755	-,155	,339	,013	,938	-,110	,499

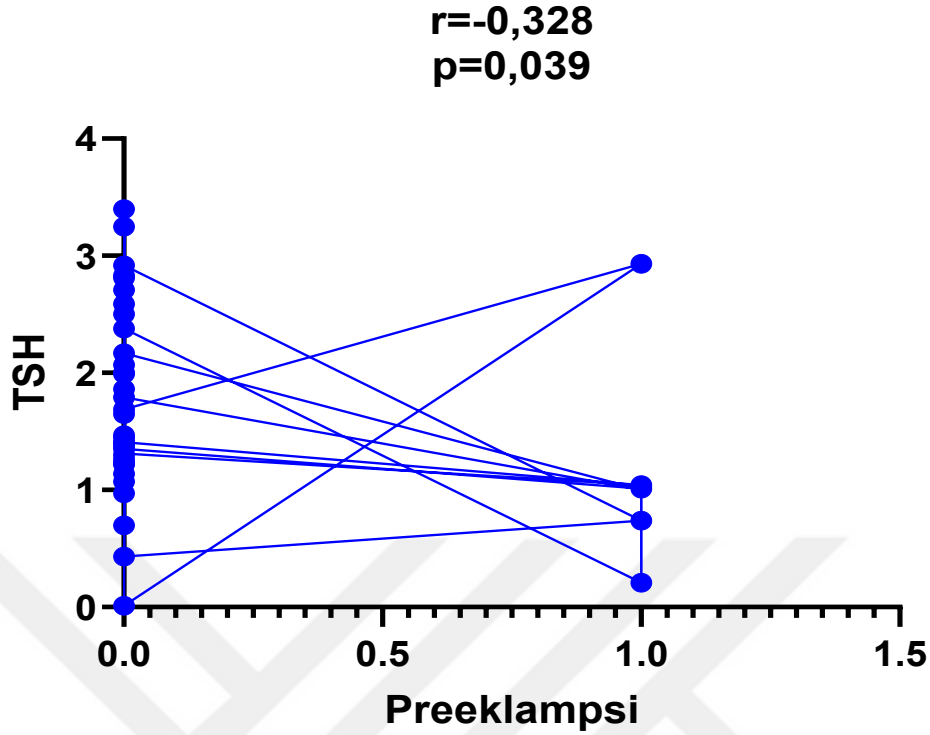
Not: Kategorik değişkenlerde 0: Yok, 1: Var olarak kodlanmıştır. OGTT için 75gr: 0 ve 100gr: 1, Doğum şekli için vajinal doğum: 0, sezaryen:1 olarak kodlanmıştır. Kısaltmalar: rho: Spearman'ın korelasyon katsayısı, PHA: Polihidramnios, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, GDM: Gestasyonel diyabet, RİA: Rahim içi araç

GDM olan gebelerde tiroid fonksiyonları ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, sadece TSH düzeyleri ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (rho= -0,328; p=0,039) (Şekil 7). Bu bulgu, TSH düzeyleri azaldıkça preeklampsi görülme olasılığının arttığını düşündürmektedir. Diğer tiroid parametreleri olan Anti-TPO, Anti-Tg, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin ise polihidramnios, erken doğum, sezaryen, preeklampsi ve hiperbilirubinemi gibi fetal, maternal ve neonatal komplikasyonlarla anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde tiroid fonksiyonları ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki

Değişken	Fetal komplikasyonlar				Maternal komplikasyonlar				Neonatal komplikasyon	
	Polihidramnios		Erken doğum		Sezaryen		Preeklampsi		Hiperbilirubinemi	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Anti-TPO	-,207	,199	-,196	,226	-,204	,208	-,235	,145	,018	,914
Anti-Tg	-,032	,858	,232	,195	-,005	,980	-,022	,905	-,019	,915
TSH	,188	,245	,057	,725	-,088	,588	-,328	,039	-,130	,424
Serbest T4	,035	,834	,016	,922	,074	,653	,017	,918	,172	,294
Serbest T3	,100	,539	,119	,463	,068	,675	,030	,853	,090	,580

Kısaltmalar: Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru, Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T4: Tiroksin, T3: Triiyodotironin



Şekil 7. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH ile preeklampsia sıklığı arasındaki negatif yönlü anlamlı ilişki

GDM olan gebelerde gebelik komplikasyonlarının olası belirleyicilerini inceleyen lojistik regresyon analizi yapıldığında (Tablo 9); polihidramnios için yaş değişkeninin koruyucu yönde bir etkisi olduğu, ancak bu ilişkinin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüştür (OR=0,829; %95 GA: 0,666-1,032; p=0,094). Erken doğum açısından boy (OR=1,065; %95 GA: 0,923-1,229; p=0,391) ve kilo (OR=1,024; %95 GA: 0,987-1,062; p=0,211) anlamlı bir belirleyici olarak bulunmamıştır. Sezaryen ile ailede diyabet öyküsü arasında pozitif bir ilişki eğilimi izlenmiş (OR=4,167; %95 GA: 0,765-12,706; p=0,099), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Preeklampsia için kilo (OR=1,106; %95 GA: 0,992-1,234; p=0,071) ve TSH düzeylerinin (OR=0,123; %95 GA: 0,011-1,346; p=0,086) anlamlılık sınırında olduğu, Anti-TPO düzeylerinin ise belirgin bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür (OR=0,376; %95 GA: 0,021-6,606; p=0,504).

Tablo 9. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde gebelik komplikasyonlarının belirleyicileri

Değişkenler	Polihidramnios		
	OR	%95 GA	p-değeri
Yaş	0,829	0,666 - 1,032	0,094
	Erken doğum		
	OR	%95 GA	p-değeri
Boy	1,065	0,923 - 1,229	0,391
Kilo	1,024	0,987 - 1,062	0,211
	Sezaryen		
	OR	%95 GA	p-değeri
Ailede DM öyküsü (var)	4,167	0,765 - 12,706	0,099
	Preeklampsi		
	OR	%95 GA	p-değeri
Kilo	1,106	0,992 - 1,234	0,071
Anti-TPO	0,376	0,021 - 6,606	0,504
TSH	0,123	0,011 - 1,346	0,086
	Hiperbilirubinemi		
	OR	%95 GA	p-değeri
Kilo	1,016	0,980 - 1,053	0,389
OGTT (75gr tarama)	0,204	0,036 - 1,143	0,071

Kısaltmalar: OR: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı DM: Diyabetes mellitus, Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

Anti-TPO düzeyleri normal sınırlarda (0-9 U/ml) olan GDM'li gebelerde polihidramnios (%17,7), preeklampsi (%17,7) ve hiperbilirubinemi (%26,5) görülme oranları, Anti-TPO >9 U/ml olanlara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde erken doğum ve sezaryen oranları da düşük Anti-TPO grubunda daha yüksek gözlenmiş, ancak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde Anti-TPO değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	0 - 9 U/ml N=34	>9 U/ml N=6	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	6 (17,7)	0 (0,0)	0,176	0,264
Erken doğum	15 (44,1)	1 (16,6)	0,200	0,206
Sezaryen	29 (85,3)	4 (66,6)	0,175	0,268
Preeklampsi	6 (17,7)	0 (0,0)	0,176	0,264
Hiperbilirubinemi	9 (26,5)	1 (16,6)	0,081	0,609

(Ω): Pearson ki-kare testi.

Tablo 11'e göre, gestasyonel diyabetli gebelerde TSH düzeylerinin 1-3 mIU/L aralığında veya bu aralığın dışında (<1 mIU/L ya da >3 mIU/L) olmasına göre polihidramnios, erken doğum, sezaryen, preeklampsi ve hiperbilirubinemi görülme

oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). TSH düzeyi 1-3 mIU/L aralığında olan gebelerde polihidramnios %15,6 (n=5), erken doğum %40,6 (n=13), sezaryen %84,4 (n=27), preeklampsi %12,5 (n=4) ve hiperbilirubinemi %28,1 (n=9) oranında görülürken; bu aralığın dışında olanlarda polihidramnios %12,5 (n=1), erken doğum %37,5 (n=3), sezaryen %75,0 (n=6), preeklampsi %25,0 (n=2) ve hiperbilirubinemi %12,5 (n=1) olarak saptanmıştır.

TSH>3 mIU/L olan iki GDM'li gebenin bir tanesinde fetal komplikasyon olarak erken doğum ve iri bebek saptanırken diğer gebede fetal komplikasyon saptanmamıştır. Bu gebelerin bir tanesinde maternal komplikasyon olarak sezaryenle doğum saptanırken diğer gebe de normal vajinal doğum yapmıştır.

Tablo 11. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	1 - 3 mIU/L N=32	<1 mIU/L N=6	>3 mIU/L N=2	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	5 (15,6)	1 (16,6)	0 (0,0)	0,097	0,829
Erken doğum	13 (40,6)	2 (33,3)	1 (50,0)	0,071	0,905
Sezaryen	27 (84,4)	5 (83,3)	1 (50,0)	0,196	0,462
Preeklampsi	4 (12,5)	2 (33,3)	0 (0,0)	0,229	0,351
Hiperbilirubinemi	9 (28,1)	1 (16,6)	0 (0,0)	0,162	0,590

(Ω): Pearson ki-kare testi.

Tablo 12'de serbest T4 düzeyleri 0,61-1,12 ng/dL aralığında olan gebeler ile bu aralık dışında (<0,6 veya >1,12 ng/dL) olanlar arasında polihidramnios, erken doğum, sezaryen, preeklampsi ve hiperbilirubinemi görülme oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, referans aralıkta serbest T4 değerine sahip olanlarda erken doğum (%47,4) ve hiperbilirubinemi (%31,6) oranlarının, referans aralık dışında olanlara kıyasla daha yüksek olduğu, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür.

Tablo 12. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde serbest T4 değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	0,61-1,12 ng/dL N=19	<0,61 ng/dL N=21	>1,12 ng/dL N=0	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	3 (15,8)	3 (14,3)	0 (0,0)	0,011	0,946
Erken doğum	9 (47,4)	7 (33,3)	0 (0,0)	0,126	0,433
Sezaryen	16 (84,2)	16 (76,2)	0 (0,0)	0,055	0,732
Preeklampsi	3 (15,8)	2 (9,5)	0 (0,0)	0,087	0,589
Hiperbilirubinemi	6 (31,6)	4 (19,1)	0 (0,0)	0,133	0,408

(Ω): Pearson ki-kare testi.

Tablo 13'e göre, gestasyonel diyabetli gebelerde uygulanan tedavi şekline (diyet veya diyet + insülin) göre polihidramnios, erken doğum, sezaryen, preeklampsi ve hiperbilirubinemi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyet uygulanan grupta polihidramnios %18,5 (n=5), erken doğum %37,0 (n=10), sezaryen %81,5 (n=22), preeklampsi %11,1 (n=3) ve hiperbilirubinemi %18,5 (n=5) oranında görülürken; diyet ve insülin tedavisi alan grupta bu oranlar sırasıyla %7,7 (n=1), %46,2 (n=6), %84,6 (n=11), %23,1 (n=3) ve %38,5 (n=5) olarak saptanmıştır.

Tablo 13. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde tedavi şekline göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	Diyet N=27	Diyet ve insülin N=13	Etki büyüklüğü	p-değeri ^{Ω}
Polihidramnios	5 (18,5)	1 (7,7)	0,142	0,369
Erken doğum	10 (37,0)	6 (46,2)	0,087	0,581
Sezaryen	22 (81,5)	11 (84,6)	0,039	0,807
Preeklampsi	3 (11,1)	3 (23,1)	0,157	0,321
Hiperbilirubinemi	5 (18,5)	5 (38,5)	0,216	0,172

(Ω): Pearson ki-kare testi.

Tablo 14'e göre, GDM'li gebelerde gebelik komplikasyonları; yaş, ailede diyabet öyküsü, önceki gebelikte GDM öyküsü ve tekrarlı düşük öyküsü gibi risk faktörlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yaşı ≥ 35 olanlarda polihidramnios %6,3, erken doğum %43,8, sezaryen %81,3, preeklampsi %25,0 ve hiperbilirubinemi %31,3 oranında görülürken; <35 yaş grubunda bu oranlar sırasıyla %20,8, %37,5, %83,3, %8,3 ve %20,8 olarak belirlenmiştir.

Ailede diyabet öyküsü olanlarda polihidramnios %10,7, erken doğum %32,1, sezaryen %89,3, preeklampsi %14,3 ve hiperbilirubinemi %25,0 iken; öyküsü olmayanlarda sırasıyla %25,0, %58,3, %66,7, %16,7 ve %25,0 olarak saptanmıştır. Önceki gebelikte GDM öyküsü olanlarda polihidramnios %10,0, erken doğum %40,0, sezaryen %90,0, preeklampsi %10,0 ve hiperbilirubinemi %10,0 iken; GDM öyküsü olmayanlarda bu oranlar sırasıyla %16,7, %40,0, %80,0, %16,7 ve %30,0'dır. Tekrarlı düşük öyküsü bulunanlarda polihidramnios %15,4, erken doğum %38,5, sezaryen %84,6, preeklampsi %23,1 ve hiperbilirubinemi %15,4 olarak izlenmiş; bu oranlar öyküsü olmayanlarda sırasıyla %14,8, %40,7, %81,5, %11,1 ve %29,6'dır.

Tablo 14. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde risk faktörlerine göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	≥35 yaş N=16	<35 yaş N=24	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	1 (6,3)	5 (20,8)	0,200	0,206
Erken doğum	7 (43,8)	9 (37,5)	0,063	0,693
Sezaryen	13 (81,3)	20 (83,3)	0,027	0,865
Preeklampsi	4 (25,0)	2 (8,3)	0,229	0,148
Hiperbilirubinemi	5 (31,3)	5 (20,8)	0,118	0,456
	Ailede DM öyküsü olanlar N=28	Ailede DM öyküsü olmayanlar N=12	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	3 (10,7)	3 (25,0)	0,183	0,246
Erken doğum	9 (32,1)	7 (58,3)	0,245	0,121
Sezaryen	25 (89,3)	8 (66,7)	0,273	0,084
Preeklampsi	4 (14,3)	2 (16,7)	0,031	0,847
Hiperbilirubinemi	7 (25,0)	3 (25,0)	0,000	>0,999
	GDM öyküsü olanlar N=10	GDM öyküsü olmayanlar N=30	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	1 (10,0)	5 (16,7)	0,081	0,609
Erken doğum	4 (40,0)	12 (40,0)	0,000	>0,999
Sezaryen	9 (90,0)	24 (80,0)	0,114	0,471
Preeklampsi	1 (10,0)	5 (16,7)	0,081	0,609
Hiperbilirubinemi	1 (10,0)	9 (30,0)	0,200	0,206
	Tekrarlı düşük öyküsü olanlar N=13	Tekrarlı düşük öyküsü olmayanlar N=27	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Polihidramnios	2 (15,4)	4 (14,8)	0,007	0,962
Erken doğum	5 (38,5)	11 (40,7)	0,022	0,890
Sezaryen	11 (84,6)	22 (81,5)	0,039	0,807
Preeklampsi	3 (23,1)	3 (11,1)	0,157	0,321
Hiperbilirubinemi	2 (15,4)	8 (29,6)	0,154	0,330

(Ω): Pearson ki-kare testi. Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus, GDM: Gestasyonel diyabet

Tablo 15'e göre, GDM olmayan (kontrol grubu) gebelerde sosyodemografik, klinik ve gebelikle ilgili değişkenler ile komplikasyonlar arasındaki ilişkiler incelendiğinde, doğum ağırlığı ile erken doğum ($\rho=-0,501$; $p<0,001$) (Şekil 8) ve sezaryen ($\rho=-0,385$; $p=0,014$) (Şekil 9) arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgular, doğum ağırlığı azaldıkça erken doğum ve sezaryen olasılığının arttığını göstermektedir. Ayrıca, yaş ile hiperbilirubinemi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($\rho=-0,338$; $p=0,033$) (Şekil 10), bu da daha genç yaşta olan annelerde hiperbilirubinemi görülme olasılığının arttığını düşündürmektedir. Sigara kullanımı ile erken doğum arasında ($\rho=0,336$; $p=0,034$) ve çalışma durumu ile erken doğum arasında ($\rho=0,336$; $p=0,034$) pozitif yönde anlamlı ilişkiler tespit

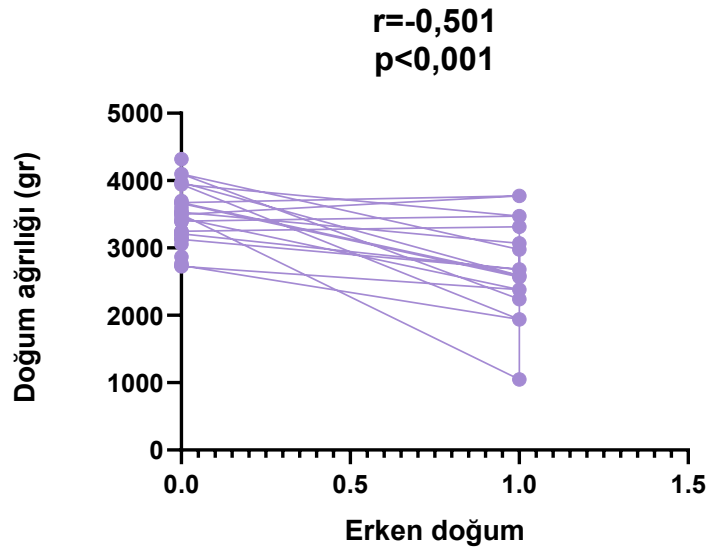
edilmiştir. Diğer değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde sosyodemografik, klinik ve gebelik ile ilgili değişkenler ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki

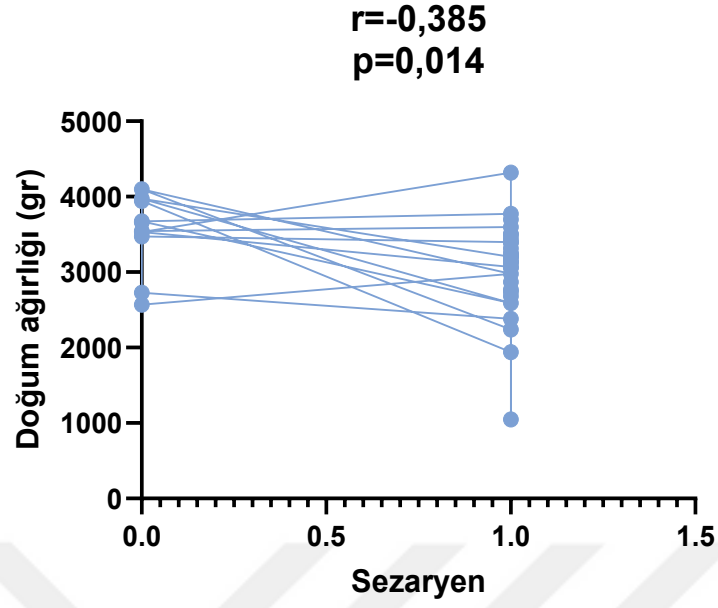
	Fetal komplikasyonlar		Maternal komplikasyonlar		Neonatal komplikasyon			
	Erken doğum		Sezaryen		Hiperbilirubinemi		Respiratuvar distres	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Yaş	-,149	,357	,008	,963	-,338	,033	-,125	,443
Boy	,102	,530	,244	,129	,137	,398	-,152	,348
Kilo	-,078	,632	,110	,499	,276	,084	,055	,738
VKİ	-,208	,198	,025	,878	,137	,401	,149	,360
Sigara	,336	,034	,081	,620	-,176	,276	,020	,904
Çalışma	,336	,034	,081	,620	,020	,904	,020	,904
Ailede DM öyküsü	-,076	,639	-,029	,859	,021	,898	-,259	,106
OGTT	,048	,770	,252	,117	,031	,852	,031	,852
Doğum şekli	,159	,328	NA	NA	,102	,531	,102	,531
Doğum ağırlığı	-,501	<,001	-,385	,014	-,109	,502	-,249	,122
RİA öyküsü	-,122	,452	-,081	,620	,216	,181	-,176	,276
Abortus	-,011	,946	,029	,858	-,220	,173	,064	,696
Gravida	-,175	,280	-,003	,988	-,212	,188	-,043	,792
Parite	-,219	,174	-,062	,704	-,172	,288	-,238	,140
Anti-TPO	-,083	,609	-,030	,853	-,116	,476	,073	,653
Anti-Tg	-,038	,820	-,089	,593	-,035	,836	-,136	,417
TSH	,026	,873	,088	,591	,067	,682	,027	,867
Serbest T4	,072	,664	-,092	,577	,082	,619	-,164	,319
Serbest T3	,165	,317	-,188	,252	-,072	,665	-,142	,388

Not: Kategorik değişkenlerde 0: Yok, 1: Var olarak kodlanmıştır. OGTT için 50gr: 0, 75 veya 100: 1, Doğum şekli için vajinal doğum: 0, sezaryen:1 olarak kodlanmıştır.

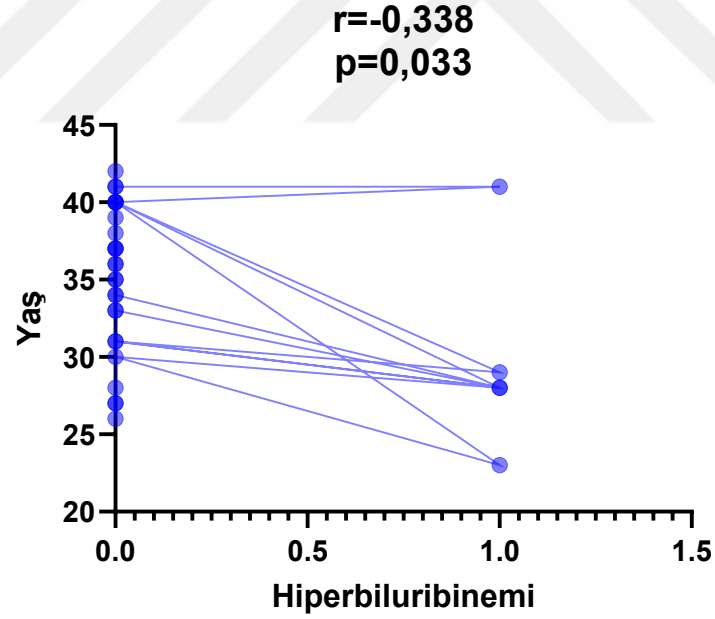
Kısaltmalar: rho: Spearman'ın korelasyon katsayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, RİA: Rahim içi araç Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, Anti-TRG: Anti-Tiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, T4: Tirosin, T3: Triiyodotironin



Şekil 8. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile erken doğum sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki



Şekil 9. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile sezaryen sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki



Şekil 10. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde doğum ağırlığı ile hiperbilirübinemi sıklığı arasındaki negatif yönde anlamlı ilişki

Tablo 16'ya göre, gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde TSH düzeyleri 1-3 mIU/L aralığında olanlarla bu aralığın dışında (<1 mIU/L veya >3 mIU/L) olanlar karşılaştırıldığında, erken doğum oranı 1-3 mIU/L grubunda %39,6 iken diğer grupta

hiç görülmemiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). TSH>3 olup da GDM olmayan gebelerin hiçbirinde erken doğum komplikasyonu görülmemiştir.

Sezaryen, hiperbilirubinemi ve respiratuvar distres oranları ise TSH grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$). Tiroksin (T4) düzeyleri 0,61-1,12 ng/dL aralığında olanlar ile bu aralığın dışında ($<0,6$ veya $>1,12$ ng/dL) olanlar karşılaştırıldığında ise erken doğum, sezaryen, hiperbilirubinemi ve respiratuvar distres oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde TSH ve T4 değerlerinin sınıflandırılmasına göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	Tiroid Stimulan Hormon				
	1 - 3 mIU/ L N=30	<1 mIU/ L N=7	>3 mIU/ L N=3	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Erken doğum	12 (39,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,378	0,014
Sezaryen	22 (66,6)	6 (85,5)	2 (66,6)	0,121	0,747
Hiperbilirubinemi	6 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,243	0,308
Respiratuvar distres	6 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,243	0,308
N (%)	Tiroksin (T4)				
	0,61-1,12 ng/dL N=16	<0,6 ng/dL N=23	>1,12 ng/dL N=0	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Erken doğum	5 (31,3)	7 (30,4)	0 (0,0)	0,009	0,957
Sezaryen	12 (75,0)	18 (78,3)	0 (0,0)	0,038	0,812
Hiperbilirubinemi	3 (18,8)	3 (13,0)	0 (0,0)	0,078	0,627
Respiratuvar distres	1 (6,3)	5 (21,7)	0 (0,0)	0,164	0,306

(Ω): Pearson ki-kare testi.

Tablo 17'ye göre, gestasyonel diyabeti olmayan (kontrol grubu) gebelerde gebelik komplikasyonları; yaş, ailede diyabet öyküsü ve tekrarlı düşük öyküsü gibi risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yaşı ≥ 35 olanlarda erken doğum %26,7, sezaryen %73,3, hiperbilirubinemi %6,7 ve respiratuvar distres %13,3 oranında görülürken; <35 yaş grubunda bu oranlar sırasıyla %32,0, %76,0, %20,0 ve %16,0'dır. Ailede diyabet öyküsü bulunanlarda erken doğum %26,3, sezaryen %73,7, hiperbilirubinemi %15,8 ve respiratuvar distres %26,3 iken; öyküsü olmayanlarda bu oranlar sırasıyla %33,3, %76,2, %14,3 ve %4,8 olarak belirlenmiştir. Tekrarlı düşük öyküsü olanlarda erken doğum %38,5, sezaryen %84,6, hiperbilirubinemi %15,4 ve respiratuvar distres %15,4 oranında izlenmiş; öyküsü olmayanlarda ise sırasıyla %40,7, %81,5, %14,8 ve %14,8 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 17. Gestasyonel diyabeti olmayan gebelerde risk faktörlerine göre gebelik komplikasyonlarının karşılaştırılması

N (%)	≥35 yaş N=15	<35 yaş N=25	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Erken doğum	4 (26,7)	8 (32,0)	0,056	0,722
Sezaryen	11 (73,3)	19 (76,0)	0,030	0,850
Hiperbilirubinemi	1 (6,7)	5 (20,0)	0,181	0,253
Respiratuvar distres	2 (13,3)	4 (16,0)	0,036	0,819
N (%)	Ailede DM öyküsü olanlar N=19	Ailede DM öyküsü olmayanlar N=21	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Erken doğum	5 (26,3)	7 (33,3)	0,076	0,629
Sezaryen	14 (73,7)	16 (76,2)	0,029	0,855
Hiperbilirubinemi	3 (15,8)	3 (14,3)	0,021	0,894
Respiratuvar distres	5 (26,3)	1 (4,8)	0,259	0,101
N (%)	Tekrarlı düşük öyküsü olanlar N=13	Tekrarlı düşük öyküsü olmayanlar N=27	Etki büyüklüğü	p-değeri ^Ω
Erken doğum	5 (38,5)	11 (40,7)	0,022	0,890
Sezaryen	11 (84,6)	22 (81,5)	0,039	0,807
Hiperbilirubinemi	2 (15,4)	4 (14,8)	0,154	0,330
Respiratuvar distres	2 (15,4)	4 (14,8)	0,154	0,330

(Ω): Pearson ki-kare testi. Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; GDM tanısı olan ve olmayan gebelerde TSH, serbest T4, serbest T3, Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri karşılaştırılmış ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkileri incelenmiştir. Ayrıca gebelerin diğer klinik değişkenleri ve sosyodemografik durumları ile gebelik komplikasyonları arasındaki potansiyel ilişki de araştırılmıştır. Tiroid hormonları ve otoantikör düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. GDM grubunda polihidramnios sıklığı GDM olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, TSH düzeyi ile preeklampsi sıklığı arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir; ancak bu ilişki çok değişkenli analizlerde anlamlılığını korumamış ve TSH, serbest T4, serbest T3, Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri hiçbir gebelik komplikasyonu için bağımsız bir öngördürücü (risk etmeni) olarak saptanmamıştır. Bununla birlikte, GDM olan gebelerin vücut kitle indekslerinin daha yüksek olduğu; yaşın polihidramnios ile, vücut ağırlığının ise erken doğum ve preeklampsi sıklığı ile ilişkili olduğu görüldü. Yaş ve vücut ağırlığının da tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri gibi hiçbir gebelik komplikasyonu için bağımsız bir risk faktörü olmadığı belirlendi.

GDM prevalansı son yıllarda artmakta ve günümüzde tüm gebe kadınların tahminen %5-15'ini etkilemektedir.⁹⁶ Gebelik sırasında DM varlığının hem anne hem de fetus için önemli risklerle ilişkili olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır.⁹⁶

Genel bir çerçevede özetlemek gerekirse, GDM'de komplikasyonların oluşum mekanizması, insülin direnci - β -hücre disfonksiyonu, plasental ve inflamatuvar mekanizmalar, fetal hiperglisemi - hiperinsülinemi ve epigenetik etkiler olarak dört başlık altında açıklanmıştır.⁹⁷ Özellikle maternal hipergliseminin neden olduğu fetal hiperinsülinemi sonucu gelişen makrozominin komplikasyon zincirine yol açabileceği belirtilmiştir.⁹⁸ Gestasyonel diyabetli kadınlarda birçok ciddi perinatal komplikasyon riski artmaktadır ki bu komplikasyonlar gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, polihidramnios, sezaryen doğum ve omuz distosisidir.⁹⁸

Billionnet ve ark., yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada, 796.346 doğumu kapsayan kohorttan tespit ettikleri 57.629'u (%7,24) GDM'li anneden doğan fetusların komplikasyonlarını araştırmışlardır. Bu çalışmada, GDM'li kadınlarda GDM olmayan popülasyona kıyasla preterm doğum, sezaryen, preeklampsi/eklampsi, makrozomi,

solunum sıkıntısı, doğum travması ve kardiyak malformasyon risklerinin arttığı saptanmıştır.⁹⁹

Reitzle ve ark., 4.991.275 tekil doğumu içeren kohortun 283.210'unda (%5,7) GDM ve 46.605'inde (%0,93) pregestasyonel diyabet (PGDM) saptamışlardır. GDM; prematür doğum, gestasyon yaşına göre büyük bebek, sezaryen doğum ve yenidoğanın sevki için daha yüksek risk ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu ilişkilerin PGDM'li gebelerde GDM'li gebelere göre daha da güçlü olduğu belirlenmiştir.¹⁰⁰

Prenatal, neonatal ve postnatal komplikasyonların araştırıldığı başka bir çalışmada benzer olarak, birçok komplikasyonun görülme sıklığında GDM olan gebelerde olmayanlara göre artış gözlemlenmiştir. Buna göre; gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve sezaryen doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Yenidoğan ve neonatal komplikasyonlara ilişkin verilerde de, iki grup arasında doğum ortalaması, gestasyon yaşına göre büyük bebek görülme sıklığı, makrozomi, aşırı fetal büyüme, solunum sıkıntısı açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Ayrıca, GDM'li annelerden doğan bebeklerde neonatal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi sıklığı da daha yüksek olarak saptanmıştır.¹⁰¹

Bizim çalışmamızda, 40 GDM'li gebe ve 40 GDM olmayan gebeden oluşan örneklem komplikasyonlar açısından araştırılmıştır. Çalışmamızda GDM'li gebelerde sadece polihidramnios (%15,6) sıklığının GDM'li olmayan gebelere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Polihidramnios, gebelikte amniyotik sıvı hacminin patolojik artışı olarak tanımlanır ve artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Tipik semptomları arasında maternal dispne, preterm eylem, erken membran rüptürü, anormal fetal prezentasyon, kord sarkması ve postpartum hemoraji bulunur. Ayrıca, polihidramnios sıklıkla fetal makrozomi ile birliktelik gösterir.¹⁰² Maternal diyabet bağlamında polihidramnios gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Önerilen patofizyolojik açıklama, fetal hiperglisemiye ikincil olarak artan ozmotik diürez ve amniyotik sıvı içindeki yüksek glukoz konsantrasyonlarından kaynaklanan fetal poliüriyi içermektedir.¹⁰³ Amniyotik sıvıdaki yüksek glukoz konsantrasyonlarının diyabetli kadınlarda artmış amniyotik sıvı indeksi değerleri ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Polihidramnios ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavi ve semptomların önlenmesi açısından önemli olabilmektedir.¹⁰² Dolayısıyla, bu çalışmada polihidramnios ile GDM arasındaki

ilişkinin bir kez daha belirlenmiş olması, GDM’li gebelerde yakın komplikasyon takibin önemini bir kez daha hatırlatmıştır.

Bununla birlikte, çalışmamızda polihidramnios sıklık artışına rağmen diğer fetal, maternal ve neonatal komplikasyonların görülme sıklığı açısından GDM olan ve olmayan gebeler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yukarıdaki bahsedilen çalışmalarla karşılaştırdığımızda çalışma grubumuzda diğer komplikasyonlara pek rastlanmamıştır. Bunun en olası nedeni, sınırlı bir örneklem büyüklüğü ile çalışmanın yürütülmüş olmasıdır. Doğum ağırlığında ve iri bebek, erken doğum, preeklampsi ve hiperbilürubinemi sıklığında GDM’li kadınlarda görülen daha yüksek değerler bu görüşü desteklemektedir.

İrk-etnisite ve yaş değişkenleri de komplikasyon sıklığı ile ilgili verilerdeki farklılıklar için zemin hazırlamış olabilir. Örneğin, Reitzle ve ark., taradıkları kohortta yaş değişkeninin komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ve düşük yaştan gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceğini belirlemişlerdir. 25 yaş ve altındaki GDM’li gebelerde iri bebek, sezaryen ve yenidoğan sevkı gibi komplikasyonların diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁰³ Çalışmamızda GDM’li gebelerin ortalama yaşının 32,5 olması ve büyük çoğunluğunun 30 yaşın üstünde olmasından dolayı bazı komplikasyonların daha az görülmüş olabileceğini düşünmekteyiz. Güncel bir çalışmada, GDM’li gebelerde artmış VKİ’nin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁰⁵ Özellikle VKİ açısından bakıldığında, çalışmamızda elde edilen bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Bu bilgiler ışığında, GDM’li gebelerde komplikasyon riskini değerlendirirken yalnızca tanının varlığını değil, aynı zamanda yaş ve VKİ gibi ek risk faktörlerinin de dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle genç yaş (<25) ve yüksek VKİ değerleri, komplikasyonların artışına zemin hazırlayabileceğinden, bu hasta grubunda daha yakın izlem ve proaktif önleyici stratejiler gerekebilir. Klinik pratikte, gebelik takibinde erken dönemde yaş ve VKİ’ye göre risk sınıflandırması yapılması, kişiselleştirilmiş takip planlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca, beslenme danışmanlığı ve yaşam tarzı müdahaleleri yüksek VKİ’ye sahip GDM’li gebelerde komplikasyonların azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir.

Tiroid hormonları, gebeler ve yenidoğanlar da dahil olmak üzere tüm insanların mevcut ve uzun vadeli sağlığının korunması için önemlidir. Kadınların belirli bir kısmında gebelik sırasında tiroid bozuklukları görülmektedir.¹⁰⁶ Yapılan çalışmalara göre GDM'li kadınlarda tiroid bozukluklarının prevalansı artmakta ve tiroid bozuklukları komplikasyon riski ile ilişkili olabilmektedir.⁸⁹ Bu nedenle, bu konu birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Buna rağmen tiroid hormonları ve GDM / GDM komplikasyonları arasındaki ilişkinin tam olarak açıklığa kavuşturulduğu söylenemez.

Chen ve ark. tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında 2849 gebe incelenmiş ve 381'inde (%13,4) GDM saptanmıştır. Katılımcılarda tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, medyan TSH düzeyi 1,43 mIU/L (0,93-2,02), serbest T4 düzeyi ise 14,3 pmol/L (12,9-15,8) olarak bulunmuştur. Bulgular, yüksek serbest T4 düzeylerinin GDM riskinde azalma ile ilişkili olduğunu, en yüksek serbest T4 grubundaki gebelerin en düşük gruba kıyasla %29 daha düşük GDM riski taşıdığını (OR: 0,71; %95 GA: 0,54-0,93) göstermiştir. Ancak, TSH düzeyleri, tiroid fonksiyon alt tipleri (ötiroidi, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi, izole hipotiroidizm) ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.⁸⁹

Güncel bir çalışmada GDM'li olan gebelerde tiroid hormonları incelendiğinde, GDM grubunda serbest T3 ve serbest T4 düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük ve TSH düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, hem GDM hem de GDM olmayan gruplarda maternal ya da neonatal komplikasyon sonuçlarına göre tiroid parametrelerinde belirgin bir farklılık görülmemiştir. GDM'lilerde tiroid fonksiyonlarında belirgin değişiklikler olduğunu, ancak bu değişikliklerin gebelik komplikasyonlarıyla doğrudan ilişkili olmadığı belirlenmiştir.⁴

Geniş kapsamlı bir meta-analizde, yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak hem tiroid hormon seviyesinde hem de GDM komplikasyonları arasındaki ilişkide anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Gestasyonel diyabeti olan 45.877 gebede TSH düzeylerinin medyanı 1,29 mIU/L (95% aralık: 0,11-4,56) olarak raporlanmış, 45.930 GDM'li gebede ölçülen serbest T4 düzeylerinin ise medyanı 1,01 ng/dL (eşdeğer olarak 13,1 pmol/L; aralık: 0,56-1,73 ng/dL veya 7,2-22,3 pmol/L) bulunmuştur. Yeterli veriye sahip 39.826 GDM'li gebede yapılan analizde, katılımcıların %3,2'sinde subklinik hipotiroidi, %2,3'ünde izole hipotiroidizm, %1,6'sında subklinik hipertiroidi ve %0,8'inde ise aşikâr hipertiroidi saptanmıştır. Gebelikte subklinik hipotiroidizm,

ötiroidiye kıyasla preeklampsi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TSH düzeyi ile preeklampsi riski arasında U-şekilli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (yani hem çok düşük hem de çok yüksek TSH düzeylerinde risk artmaktadır). Bu çalışma aynı zamanda, gebelikte tiroid fonksiyon testlerinde saptanan anormalliklerin gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi riskini artırdığını da ortaya koymuştur.⁴⁸

Çalışmamız da GDM olan gebelerde tiroid hormon seviyesinin GDM olmayan gebelere göre farklılık göstermediği fakat GDM’li gebelerde TSH düzeyinin GDM’li olmayanlara göre -istatistiksel olarak anlamlı olmasa da- daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca GDM’li gebelerimizde TSH düzeyi ile preeklampsi ile arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diğer bir deyişle, TSH düzeyinin artması preeklampsi sıklığının azalması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yapılan lojistik regresyon analizinde TSH seviyesindeki azalmanın artmış preeklampsi riskine neden olabileceği anlamlılık sınırına yakın çıkmıştır. TSH seviyesinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesinde örneklem sayısının sınırlı olması önemli bir etken olabilir. Gestasyonel diyabeti olanlarda TSH seviyesi belirgin olarak düşüktü ve istatistiksel modellemeler yeterli örneklem olması durumunda anlamlılık sınırının aşabileceğini göstermektedir.

Preeklampsi ile TSH seviyesi arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç mekanizma öne sürülmüştür. İlk olarak, tiroid hormonlarının görece yetersizliğinin (örneğin subklinik hipotiroidizmde) endotel disfonksiyonuna yol açarak vazodilatör maddelerin (örn. nitrik oksit) üretimini azalttığı, bunun da damar gevşemesinin bozulmasına, sempatik tonus ve damar direncinin artmasına ve dolayısıyla hipertansiyona neden olabildiği vurgulanmıştır.¹⁰⁷ Bununla birlikte, plasenta oluşumu sırasında kritik öneme sahip hücre göçü ve anjiyogenez süreçlerinin tiroid hormonlarından etkilendiği; hormon yetersizliği durumunda bu süreçlerin inflamatuvar yanıtı bozduğu ve yetersiz plasental vaskülarizasyon ortaya çıkabileceği belirtilmiştir.^{48,108}

Bu bilgiler doğrultusunda, GDM olan gebelerde TSH düzeylerinin yakından takip edilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu gebelerde tiroid hormonlarındaki dalgalanmalar endotel fonksiyonlarını¹⁰⁷ ve plasental vaskülarizasyonu^{48,108} olumsuz etkileyerek komplikasyon riskini artırabilir. Düzenli aralıklarla yapılan TSH ölçümleri, olası hormonal dengesizliklerin erken fark edilmesine ve gerektiğinde endokrinolojik müdahalenin zamanında başlatılmasına olanak sağlayabilir. Böylelikle hem maternal

hem de fetal komplikasyonların önlenmesi açısından daha etkin ve öngörülü bir klinik yaklaşım geliştirilebilir.

Çalışmamızda, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi, bulunan değerler göz önünde bulundurulduğunda, örneklem büyüklüğünün yetersizliği ile açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Gruplar arasında farklılık olmaması, gebelik dönemlerinin hormon seviyeleri üzerindeki etkisinden kaynaklı olabilir. Gebelik süresince tiroid hormon düzeyleri trimesterlere göre fizyolojik dalgalanmalar göstermektedir. Birinci trimesterde yükselen hCG düzeylerinin tirotropin benzeri etkisiyle TSH düşerken serbest T4 artış göstermektedir. İkinci trimesterden itibaren hCG etkisinin azalmasıyla TSH kademeli olarak yükselmekte, serbest T4 ise giderek azalmaktadır. Üçüncü trimesterde ise TSH değerleri genellikle normal sınırlara yaklaşırken, serbest T4 düzeyleri en düşük seviyelerine ulaşmaktadır. Çalışmamızın üçüncü trimesterde yapılmış olması, serbest T3 ve T4 düzeylerindeki bu fizyolojik düşüşün, hem GDM olan hem de olmayan gebelerde benzer şekilde gözlenmesine yol açmış olabilir. Bu durum, gruplar arasında beklenen farklılığın gebeliğe özgü endokrinolojik değişimler nedeniyle maskelenmiş olabileceğini düşündürmektedir.^{75,79}

Gebelerde tiroid otoantikorlarının prevalansı yaklaşık %10-15'tir.¹⁰⁹ Son yıllarda çok sayıda epidemiyolojik çalışma, tiroid otoantikorları ile GDM riski ve GDM ile ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir.^{110,111} Ancak, bu çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir.¹⁰⁹

Yang ve ark., (2015) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, tiroid antikorları ile GDM arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Toplamda 20 çalışma meta-analize dahil edilmiştir. Sonuçlarda tiroid antikorları ile GDM arasında anlamlı fakat güçlü olmayan bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde tiroid antikorları pozitif olan kadınları inceleyen 11 kohort çalışmasının meta-analizi, referans gruba kıyasla belirgin bir GDM risk artışı göstermemiştir. Alt grup analizlerinde, ötiroid gebelerde tiroid antikorları ile GDM riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, buna karşın tiroid disfonksiyonu olan kadınlarda GDM riski ile anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular, mevcut kanıtlara göre tiroid otoantikorları ile GDM riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak güçlü olmayan bir ilişki olduğunu, ayrıca ilk trimesterde tiroid antikorlarının GDM riskini öngörmede yeterli prediktif değere sahip olmadığını göstermektedir. Özellikle ötiroid gebelerde tiroid otoantikorlarının GDM riskini

artırmadığı, ancak tiroid fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda riskin belirginleştiği vurgulanmaktadır.⁸

Geçmiş bir çalışmada, Girit'te yürütülen prospektif anne-çocuk kohortu "Rhea" çalışmasından elde edilen veriler kullanılmış ve tekil gebeliği olan toplam 1170 kadın analize dahil edilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde alınan maternal serum örneklerinde tiroid hormonları (TSH, serbest T4, serbest T3) ve tiroid otoantikörleri (tiroid peroksidaz antikoru ve tiroglobulin antikoru) değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, erken gebelikte yüksek TSH düzeyleri ile birlikte tiroid otoimmünesinin varlığı, gestasyonel diyabet gelişimi için 4 kat (RR: 4,3; %95 GA: 2,1-8,9) ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma için 3 kat (RR: 3,1; %95 GA: 1,2-8,0) artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, TSH yüksekliği olmaksızın tiroid antikörleri pozitif olan kadınların spontan preterm doğum açısından da artmış risk taşıdığı (RR: 1,7; %95 GA: 1,1-2,8) gösterilmiştir. Buna karşın, yüksek TSH düzeyi ile tiroid otoantikör pozitifliğinin birlikte varlığı preterm doğum ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bu sonuçlar, tiroid otoimmünesinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.¹¹²

Männistö ve ark., (2010) tarafından yapılan Kuzey Finlandiya Doğum Kohortu 1986 (NFBC 1986) çalışmasına ait verilerde, erken gebelik döneminde alınan serum örneklerinde tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri incelenmiş, toplam 5805 anne çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar bu test sonuçlarına göre gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, gebelik sırasındaki tiroid antikör pozitifliği ile GDM ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, subklinik hipotiroidi [HR: 3,3; %95 GA: 1,6-6,9], Anti-TPO [HR: 4,2; %95 GA: 2,3-7,4] ve Anti-Tg pozitifliği [HR: 3,3; %95 GA: 1,9-6,0] ilerleyen dönemde tiroid hastalığı gelişme riskini artırmıştır. Buna karşın, tiroid fonksiyon bozukluğu veya antikör pozitifliği ile hipertansiyon ya da genel mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir.¹¹³

Çalışmamızda tiroid otoantikörleri ve GDM komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ayrıca GDM olan ve olmayan gebelerde tiroid otoantikör seviyelerinin birbirine yakın olduğu görüldü. Buna bazı metodolojik ve klinik parametrelerin etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özelliklerinin farklılık göstermesi, zamanlama ve ölçüm farklılıkları, tanı kriterleri ve yöntemsel farklılıklar ve örneklem büyüklüğü ile ilgili

kısıtlılıklar bu duruma neden olmuş olabilir. Tiroid otoantikorlarının GDM riskini ve komplikasyonlarını artırdığı özellikle tiroid fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda gösterilmiştir.^{8,112} Çalışmamızda antikor pozitifliği olan gebelerde TSH/serbest T4/serbest T3 değerleri genellikle normal sınırlarda idi, bu grupta GDM komplikasyonlarında artış görülmemesi beklenen bir bulgu olabilir. Literatürdeki çalışmaların çoğu antikor düzeylerini gebeliğin erken döneminde (ilk trimesterde) değerlendirmiştir. Bu çalışmada ise ölçüm dönemi üçüncü trimester olduğundan, gebeliğe özgü immünolojik ve hormonal değişiklikler antikor düzeylerinin etkisini maskeleyebilir.^{75,79} GDM tanısında kullanılan kriterler (IADPSG, Carpenter-Coustan, ADA vb.) ve kesme noktaları çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilir. Ayrıca kullanılan antikor testlerinin duyarlılığı ve laboratuvar yöntemleri de sonuçları etkilemiş olabilir.

Bulgularımız, tiroid antikorları pozitif olan gebelerin klinik tedavi stratejilerine yönelik önemli çıkarımlar sağlamaktadır. İzole tiroid antikor pozitifliği bulunan kadınların gebelik süresince ilaç tedavisine ihtiyaç duymayabileceği, ancak klinik açıdan daha yakından izlenmeleri gerektiği vurgulanmaktadır. Buna ek olarak, hem tiroid fonksiyon bozukluğu hem de tiroid antikor pozitifliği bulunan gebelerde, yalnızca tiroid fonksiyon bozukluğu olanlara kıyasla TSH düzeylerinin normal aralıkta tutulması, GDM insidansını etkili bir şekilde azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada bir takım sınırlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması çalışmada elde edilen farklılıkların etki büyüklüğünü ve gücünü düşürmektedir. Ayrıca alt grup analizlerin yapılmasını engellemiştir. İkincisi, çalışmaya dahil edilen gebelerin hepsi üçüncü trimesterdeydi ve elde edilen bulgular diğer trimesterlere genellenemeyebilir. Bu çalışma sonuçlarının daha geniş örneklem büyüklüğü ve birinci - ikinci trimesterdeki hastaları içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamız da GDM olan ve GDM olmayan gebelerde Anti-TPO, Anti-Tg, TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde TSH düzeyi ile preeklampsi arasında negatif yönlü ilişki saptanırken, TSH düzeyinin yüksek olması preeklampsi açısından koruyucu olmuştur. Vücut kitle indeksi ve gebelik ağırlığının ailede DM öyküsü bulunan gebelerde GDM görülme olasılığının arttığını, sigaranın ve çalışma durumunun erken doğum açısından risk faktörü olduğunu istatistiksel anlamda anlamlı çıktığını tespit ettik. GDM olan gebelerde maternal komplikasyonlardan polihidramnios istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. GDM olan ve GDM olmayan gebelerde fetal ve neonatal komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı. Bulgularımız gebelerde tiroid fonksiyon testlerinin ve risk faktörlerinin bize gebelik komplikasyonları açısından yol gösterici olduğunu önemle ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2024).** *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* - 2024. <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>
2. **McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P.** Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, **2019**; 5(1):47.
3. **Wei X, Zou H, Zhang T, et al.** Gestational Diabetes Mellitus: What Can Medical Nutrition Therapy Do? *Nutrients*. **2024**; 16(8):1217.
4. **Srivastava H, Mathe P, Mondal N, Srivastava S, Madhu S, Agarwal R.** An Evaluation of the Second Trimester Thyroid Function Test in Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Cureus*. **2023**; 15(7):41858.
5. **Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, et al.** Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. **2023**; 135(1):115-128.
6. **Ong GS, Hadlow NC, Brown SJ, Mun Lim E, Walsh JP.** Does the thyroid stimulating hormone measured concurrently with first trimester biochemical screening tests predict adverse pregnancy outcomes occurring after 20 weeks gestation? *J Clin Endocrinol Metab*, **2014**; 99:2668-72.
7. **Vandana, Kumar A, Khatuja R, Mehta S.** Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations. *Arch Gynecol Obstet*, **2014**; 289:1137-44.
8. **Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X.** Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Fertil Steril*. **2015**; 104(3):665-71.
9. **Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM.** Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, **2004**; 190:1590-95.
10. **Mahadik K, Choudhary P, Roy PK.** Gebelikte tiroid fonksiyonu çalışması, feto-maternal sonuçları; prospektif bir gözlemsel çalışma. *BMC Pregnancy Childbirth*, **2020**; 20:769.
11. **Kalyon A, Bilici M, Karakaya Arpacı D, Bayraktaroğlu T.** Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Endokan ve Adma Düzeylerinin Saptanması ve Diyabetin Komplikasyonları ile İlişkisinin Belirlenmesi. *Türk Diyab Obez*, **2018**; 2:49-58.

12. **Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H.** Diabetes mellitus and primary healthcare. *J Clin Exp Investig.* **2013**; 4(4).
13. **American Diabetes Association.** *Standards of medical care in diabetes—2024. Classification and diagnosis of diabetes.* *Diabetes Care,* **2024**; 47(1):13-31.
14. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care.* **2011**; 34(1):62-69.
15. **İğci N, Serinç Akkeçeci N.** Diyabetin Komplikasyonları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* **2024**; 19(3):162-166.
16. **Sapra A, Bhandari P, Wilhite (Hughes) A.** Diabetes (Nursing). In: StatPearls. StatPearls Publishing, **2025**. Accessed June 16, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568711/>
17. **Quintanilla Rodriguez BS, Vadakekut ES, Mahdy H.** Gestational Diabetes. In: StatPearls. StatPearls Publishing; **2025**. Accessed June 16, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
18. **Wang H, Li N, Chivese T, et al.** IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* **2022**; 183.
19. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* **2010**; 33(3):676-682.
20. **Karaçam Z, Çelik D.** The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* **2021**; 34(8):1331-1341.
21. **Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC.** Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* **1999**; 180(4):903-916.
22. **Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS.** Insulin Action During Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique. *Diabetes.* **1985**; 34(4):380-389.
23. **Colomiere M, Permezel M, Riley C, Desoye G, Lappas M.** Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* **2009**; 160(4):567-578.

24. **Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF.** Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.* **2002**; 277(2):1531-1537.
25. **Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE.** Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* **2007**; 30(2):112-119.
26. **Timothy J.** Highman, Larraine Huston, Patrick M. Catalano, Jacob E. Friedman, Tatsuya Ishizuka, & Jianhua Shao. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, **1999**; 48:1807-1814.
27. Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus in: *Journal of Molecular Endocrinology*, **2019**; 63(3). Accessed July 10, 2025. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/63/3/JME-18-0274.xml>
28. **Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS.** Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci USA.* **2000**; 97(9):4689-4694.
29. **Catalano PM.** Obesity, Insulin Resistance and Pregnancy Outcome. *Reprod Camb Engl.* **2010**; 140(3):365-371.
30. **Briana DD, Malamitsi-Puchner A.** Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* **2009**; 16(10):921-937.
31. **HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA.** Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* **2008**; 358(19):1991-2002.
32. **Dodd JM, Antoniou G, Crowther CA, Robinson JS, Baghurst PA.** Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **2007**; 47:307-312.
33. **Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ.** Çocukluk Çağı Obezitesi ve Metabolik Baskılama: Anne hiperglisemisinin devam eden etkileri *Diyabet Bakımı*, **2007**; 30(9):2287-2292.
34. **Kc K, Shakya S, Zhang H.** Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* **2015**; 66(2):14-20.

35. **Garner P, Okun N, Keely E, et al.** A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* **1997**; 177(1):190-195.
36. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: Risk factors for shoulder dystocia - ATHUKORALA - 2007 - Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology - Wiley Online Library. Accessed July 12, 2025. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1479-828X.2006.00676.x>
37. **Künzel W, Misselwitz B.** Unexpected fetal death during pregnancy-a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2003**; 110:86-92.
38. **Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, et al.** Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2001**; 100(1):46-49.
39. **Girz BA, Divon MY, Merkatz IR.** Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* **1992**; 12(3):229-233.
40. **Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap III L, Wenstrom K.** Breech delivery. *Williams obstetrics.* **2018**; 558-73.
41. **ACOG Practice Bulletin No. 190:** Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* **2018**; 131(2):49.
42. **Yogev Y, Langer O.** Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2008**; 137(1):21-26.
43. **Landon MB, Spong CY, Thom E, et al.** A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* **2009**; 361(14):1339-1348.
44. **Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al.** Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* **2004**; 190(4):1091-1097.
45. **Wang J, Chen K, Jin X, et al.** Prognostic factors for cesarean section outcome of pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* **2019**; 12:913-929.
46. **Abbas RA, Ghulmiyyah L, Hobeika E, Usta IM, Mirza F, Nassar AH.** Preeclampsia: A Review of Early Predictors. *Matern-Fetal Med.* **2021**; 3(3):197.

47. **Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al.** The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* **2019**; 145(1):1-33.
48. **Toloz FJK, Derakhshan A, Männistö T, et al.** Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2022**; 10(4):243-252.
49. **Rezk M, Gamal A, Emara M.** Maternal and fetal outcome in de novo preeclampsia in comparison to superimposed preeclampsia: a two-year observational study. *Hypertens Pregnancy.* **2015**; 34:137-44.
50. **Yogev Y, Xenakis EM, Langer O.** The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol.* **2004**; 191(5):1655-60.
51. **Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y.** Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* **2015**; 292(1):111-120.
52. **Cousins L.** Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv.* **1987**; 42(3):140-149.
53. **Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al.** Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia.* **1990**; 33(6):378-383.
54. **Şen C, Yayla M, Api O, Yapar Eyi EG, Artunç Ülkümen B.** Diabetes and Pregnancy Study Group of Turkish Perinatology Society. Diabetes in pregnancy: diagnosis and treatment. Practice Guidelines of Turkish Perinatology Society. *Perinatal Journal.* **2016**; 24(2):110-127.
55. **Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK.** Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol.* **1987**; 156(5):1089-1095.
56. **Günlemez A, Hatun Ş.** Diyabetik anne bebeklerinde yenidoğan dönemi sorunları: Hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve respiratuar morbidite. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics.* **2010**; 3(1):45-53.
57. **Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ.** Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol.* **1997**; 90(6):869-873.

58. **Stanescu A, Stoicescu SM.** Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers--arguments and controversies. *J Med Life*. **2014**; 7(3):51-52.
59. **Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S.** Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol*. **2018**; 59(4):368-374.
60. **Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR.** Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. **2005**; 115(3):290-296.
61. **Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F.** The Oral Glucose Tolerance Test-Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *J Clin Med*. **2020**; 9(11):3451.
62. **Shahriari M, Shahriari A, Khooshideh M, Dehghaninezhad A, Maleki-Hajiagha A, Karimi R.** Maternal and fetal outcomes of pregnancies associated with single versus double abnormal values in 100 gr glucose tolerance test. *J Diabetes Metab Disord*. **2023**; 22(2):1347-1353.
63. **Pöyhönen-Alho MK, Teramo KA, Kaaja RJ, Hiilesmaa VK.** 50gram oral glucose challenge test combined with risk factor-based screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **2005**; 121(1):34-37.
64. **Purandare CN.** Universal Screening for Gestational Diabetes Mellitus (GDM): Mandatory. *J Obstet Gynaecol India*. **2012**; 62(2):141-143.
65. **Mpondo BCT, Ernest A, Dee HE.** Gestasyonel diyabet mellitus: tanı ve tedavideki zorluklar. *J Diabetes Metab Disord*, **2015**; 14:42.
66. **Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA.** Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*. **2017**; 2017(8):7122.
67. **American Diabetes Association.** Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. **2019**; 42:734-51.
68. **Management of Diabetes in Pregnancy Diabetes Care.** American Diabetes Association 36 Standards of Medical Care in Diabetes. **2017**; 40(1):114-9.
69. **Alphan ME.** Gestasyonel diyabette beslenme tedavisi. Orbay E, editör. Aile Hekimliğinde Gestasyonel Diyabet Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2020**:30-6.

70. **Franz MJ, Evert AB.** Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. In: Mahan LK, Raymond JL, eds. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. 14th ed. WB El sevier Inc. St. Louise Missouri, **2017**:586-617.
71. **Türkiye Beslenme Rehberi "TÜBER 2015"**, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara, **2016**.
72. **Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Berardino OMD, Cela V.** Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol*, **2013**; 29:(1): 36-41.
73. **Yoshimura M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Sawaragi I, et al.** Mechanisms of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)*, **1991**; 124:173-8.
74. **American College of Obstetrics and Gynecology.** ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, **2002**; 79(2):171-80.
75. **Glinoe D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, **1997**; 18(3):404-33.
76. **van der Spek AH, Bisschop PH.** Universal screening for thyroid disease should not be recommended before and during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **2020**; 34(4):101429.
77. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham, *Survey Clin Endocrinol*, **1995**; 43(1):55-68.
78. **Krassas GE, Poppe K, Glinoe D.** Thyroid function and human reproductive health, *Endocr Rev*, **2010**; 31(5):702-755
79. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.** 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid: Off J Am Thyroid Assoc*, **2017**; 27(3):315-89.
80. **Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al.** Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**; 91(7):2587-91.
81. **Glinoe D, Riahi M, Grun JP, et al.** Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, **1994**; 79(1):197-204.

82. Li X, Zuo J, Li YH, Tang YP, Bao YR, Ying H. Association between thyroid function and risk of gestational diabetes mellitus in assisted pregnancies: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* **2021**; 171:108590.
83. Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol.* **2016**; 101(11):4237-43.
84. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* **1999**; 341(8):549-55.
85. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, et al. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* **2018**; 88(4):575-84.
86. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* **2019**; 322(7):632-41.
87. Chen GD, Gou XY, Pang TT, Li PS, Zhou ZX, Lin DX, Fan DZ, Guo XL, Wang LJ, Liu ZP. Associations between thyroid function and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* **2022**; 22(1):44.
88. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract.* **2014**; 20:703-14.
89. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* **2011**; 342:2616.
90. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2023**; 13:1049665.
91. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* **1998**; 21(2):161-167.
92. World Health Organization. (2013). *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.* WHO Guidelines.

93. **Carpenter MW, Coustan DR.** Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **1982**; 144(7):768-773.
94. **Cohen J.** Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, **1988**:20-27.
95. **McHugh ML.** The chi-square test of independence. *Biochemia Medica*, **2013**; 23(2):143-149.
96. **Reinders P, Zoellner Y, Schneider U.** Real-world evaluation of adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus in the German health care system. *Prim Care Diabetes*, **2020**; 14:633-8.
97. **Lee J, Lee NK, Moon JH.** Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms Underlying Maternal and Fetal Complications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. **2025**; 40(1):10-25.
98. **Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM.** Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. **2018**; 29(11):743-754.
99. **Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, Jacqueminet S.** Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. **2017**; 60(4):636-644.
100. **Reitzle L, Heidemann C, Baumert J, Kaltheuner M, Adamczewski H, Icks A, Scheidt-Nave C.** Pregnancy Complications in Women With Pregestational and Gestational Diabetes Mellitus. *Dtsch Arztebl Int*. **2023**; 120(6):81-86.
101. **Preda A, Pădureanu V, Moța M, Ștefan AG, Comănescu AC, Radu L, Mazilu ER, Vladu IM.** Analysis of Maternal and Neonatal Complications in a Group of Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Medicina (Kaunas)*. **2021**; 57(11):1170.
102. **Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G.** Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. **2013**; 73(12):1241-1246.
103. **Nobile de Santis MS, Radaelli T, Taricco E, et al.** Excess of amniotic fluid: pathophysiology, correlated diseases and clinical management. *Acta Biomed*, **2004**; 75:53-5.
104. **Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ.** Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, **2000**; 182:901-4.

105. Sweeting AN, Appelblom H, Ross GP, Wong J, Kouru H, Williams PF, Sairanen M, Hyett JA. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: A clinical model based on maternal demographic parameters. *Diabetes Res Clin Pract.* **2017**; 127:44-50.
106. Zhang Y, Sun W, Zhu S, Huang Y, Huang Y, Gao Y, et al. The Impact of Thyroid Function and TPOAb in the First Trimester on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study in Peking. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2020**; 105(3):368-380.
107. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2014**; 43:517-28.
108. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biol Reprod*, **2020**; 102:8-17.
109. Bitterman O, Bongiovanni M, Giuliani C, Roma G, Toscano V, Napoli A. Anti thyroperoxidase and anti thyroglobulin antibodies in diabetic pregnancies. *J Endocrinol Invest*, **2014**; 37:911-5.
110. Wang CF, Xu H, Cheng HD, Li XT. Pregnancy outcomes in euthyroid pregnant women with positive thyroid peroxidase antibodies. *Chin J Birth Health Hered*, **2014**; 22:67-70.
111. Lin QL, Lin XF, Mai SM. Thyroid function and thyroid autoantibodies changes in the pregnant women of gestational diabetes mellitus. *Guangdong Med J*, **2014**; 35:1355-6.
112. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, **2012**; 97:4464-72.
113. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. **2010**; 95(3):1084-94.