



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VE
GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS
TABLOLARININ BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI VE PERİNATAL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dilan ÜNSAL
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VE
GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS
TABLOLARININ BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI VE PERİNATAL SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dilan ÜNSAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

İSTANBUL
Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi' nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Dilan ÜNSAL'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı “GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VE GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TABLOLARININ BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE PERİNATAL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Niyazi TUĞ

.....

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU

.....

Tez Savunma Tarihi: __/09/2022

Yazar Bildirimi

“GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VE GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TABLOLARININ BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE PERİNATAL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Dilan ÜNSAL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2022

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Dilan ÜNSAL



Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimini ve deneyimlerini en iyi şekilde aktaran klinik ve cerrahi olarak hasta takip, tedavi ve yönetim nosyonunu bize aktarmak ve kazandırmak için özveri ve sabırla tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi birikimi, insan ilişkileri ve deneyimleri ile her zaman örnek aldığım hayatın her alanında başarılı bir insan olabilmemiz için desteğini bizden asla esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bana olan katkılarından dolayı sevgi ve saygılarımı sunarak teşekkür ederim.

Sevgili uzmanım Op. Dr. Ergül Demirçivi'ye asistanlık eğitimimde ve tez yazım sürecinde elinden gelen tüm yardımı her an sunduğu, sabırla tecrübelerini ve deneyimlerini paylaştığı, aynı zamanda her anlamda ne zaman ihtiyacım olsa kapısını düşünmeden çalabilme yakınlığını gösterdiği için teşekkürlerimi sunarım.

Her daim bilgilerini sabırla aktaran, hasta yönetimi ve hasta ilişkileri anlamında çok şey öğrendiğim, kendi tecrübelerini bütün sabrıyla bize en doğru şekilde aktarabilmek için en büyük çabayı gösteren, bilgi ve deneyimlerini bizden asla esirgemeyen ve kendi doğrularımız doğrultusunda ilerlemeyi bize öğreten ve her zaman desteğini hissettiğim değerli perinatoloji uzmanım Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince hasta takibi ve cerrahi donanımının gelişmesi açısından ve cerrahi nosyonu öğrenmemde sabırla desteklerini hep üzerimde hissettiren ve sayelerinde cerrahi özgüvenimi kazanmama yardımcı olan kıymetli onkoloji yan dal uzmanı abilerim Op. Dr. Oğuz Devrim YARDIMCI ve Op. Dr. Özgür Aydın TOSUN'a bana katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki becerilerimin gelişmesine katkısı olan, bilgilerini, desteklerini ve iyi niyetlerini benden ve hiçbir asistan arkadaşşımdan hiçbir zaman esirgemeyen, hepimize özveriyle yol gösteren değerli uzmanlarım Op. Dr. Cemalettin ÖZARPACI, Op. Dr. Gamze ERDEM,

Doç. Dr. Meryem HOCAOĞLU, Op. Dr. Canan SATIR ÖZEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugün kliniğimizde ve bizimle birlikte olmasalar da asistanlık eğitimim süresince yıllar boyunca bana olan katkılarını hiçbir zaman unutamayacağım çok değerli abilerim Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ, Doç. Dr. Mesut POLAT ve Doç. Dr. Taner GÜNAY'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu zorlu, meşakkatli, kimi zaman çok yorucu ve yıpratıcı kimi zamansa mesleki tatmini sonuna kadar hissetmemize ve mutluluğumuza sebep olan Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim süresince beraber kliniğin yükünü çektiğimiz, her zorlandığımda yanımda olan, onlar olmadan asla olmazdı dediğim, gerek mesleki gerekse özel hayatımın bütün mutlu ve mutsuz anlarını benimle birlikte paylaşan. Bütün mutluluklarımı kendi mutlulukları gibi seven ve bütün dertlerime kendi dertleri gibi ortak olan çok değerli eş kıdemlerim Dr. Neslihan DOĞAN, Dr. Vildan NALBANT, Dr. Gökçem İNANÇ KARAMAN, Dr. Salise Mesude KOLDAS'a ve ismini yazmakla bitiremeyeceğim özellikle tez sürecimde desteklerini benden esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarım ve birlikte çalıştığımız ebe, hemşire ve hastanemizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, her zaman sevgi ve şevkatle beni destekleyen, başta sevgileri olmak üzere hayatımda hiçbir şeyi eksik etmeyen sevgili annem Selma AKKUŞ ÜNSAL'a ve sevgili babam Cemalettin ÜNSAL'a. Varlığıyla hayatıma anlam katan en kıymetlim, kardeşim Haydar ÜNSAL'a, asistanlık süresince sevgi ve sabırla beni hep destekleyen yol arkadaşım, nişanlım ve gelecekteki eşim Şiyar KAYA'ya hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Hepiniz iyi ki varsınız...

Dr. Dilan ÜNSAL

Özet

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VE GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TABLOLARININ BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE PERİNATAL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Kliniğimizde 2017-2022 yılları arasında gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanılı annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanılı annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının ve hem gebeliğin intrahepatik kolestazı hem de gestasyonel diyabetes mellitus tanılarının birlikte olduğu annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının ve sağlıklı annelerden oluşturulmuş kontrol grubundan doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılarak incelenmesi; sekonder olarak ise gebeliğin intrahepatik kolestazı ve gestasyonel diyabetes mellitus tanıları arasındaki ilişkinin araştırılarak literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, 1 Ocak 2017 - 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapmış olan 421 olgu dahil edildi. Hasta bilgilerine retrospektif olarak, hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanılı hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 1 (GİK grubu), GDM tanılı hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 2 (GDM grubu), GİK ve GDM tanılarının birlikte olduğu hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 3 (GİK+GDM grubu), hastanemizde doğum yapmış olan sağlıklı annelerden oluşturulmuş olan kontrol grubu ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 4 (kontrol grubu) olarak kabul edilmiştir. Çalışma gruplarına dahil olan gebelerin ve bu gebelerden doğan yeni doğanların klinik ve laboratuvar bulguları, demografik özellikleri, özgeçmişleri, epikriz formları, tedavileri ve sonuçları, hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 36. gestasyonel haftanın altında preterm doğum oranlarının GİK ve GİK+GDM gruplarında; kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve GİK+GDM grubunda 34. gebelik haftasının altında doğum yapma oranlarının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. GİK grubundaki yeni doğanların doğum ağırlıklarını, GDM ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulduk ($p<0,001$) ancak; persentil değerlerini hesapladığımızda aradaki farkı anlamlı bulmadık. LGA fetüs (≥ 90 . persentil) yüzdesinin GİK+GDM grubunda arttığını gözlemledik ancak; aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. YDYBÜ yatışlarını kontrol grubu ile kıyasladığımızda tüm gruplarda artmış olduğunu ve en yüksek artışın GİK+GDM grubunda olduğunu gözlemledik ancak; aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmasak da oranlarımızı literatür ile tutarlı bulduk. Benzer şekilde RDS ve TTN oranlarını da GİK+GDM grubunda artmış olarak bulduk ancak; bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. ve 5. dk APGAR skorlarında ise gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. Açlık kan şekeri değerlerinin GİK+GDM grubunda; bütün gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p<0,001$).

Sonuç: GİK ve GDM maternal ve fetal olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir ve literatürde hem bu olumsuz sonuçları hem de GİK tanılı hastalarda GDM insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucunda GİK ve GDM ile ilişkili olarak perinatal sonuçların negatif etkilenebileceğini ve GİK+GDM tanılarının birlikteliğinin daha olumsuz sonuçlara sebep olabileceğini gözlemledik. GİK tanılı hastalarda GDM prevalansının artması da bu hasta gruplarında daha sık ve dikkatli takiplerin gerekliliğinin göstergesi olabilir ancak; çalışmamızın retrospektif natürü ve hasta sayımızın azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarındandır ve daha geniş sayıda hasta içeren, prospektif ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gebeliğin intrahepatik kolestazi, gestasyonel diyabetes mellitus, perinatal sonuçlar

Abstract

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND COMPARISON OF PERINATAL OUTCOMES

Objective: It was aimed to compare perinatal outcomes of the neonates born to mothers with; intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), gestational diabetes mellitus (GDM), both ICP and GDM diagnosis (ICP+GDM) and healthy control group in our clinic between 2017-2022. Secondly, it was aimed to investigate the association between ICP and GDM and contribute to the literature

Material and Methods: Our study was conducted between January 1, 2017 and July 31, 2022 at the Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic. 421 patients who gave birth in our clinic was included to the study. Patient information was obtained retrospectively from patient files and computer records. Pregnant women diagnosed with ICP and their neonates defined as study group 1 (ICP group), pregnant women diagnosed with GDM and their neonates defined as study group 2 (GDM group), pregnant women diagnosed both with ICP and GDM defined as study group 3 (ICP+GDM group), control group consisting of healthy individuals who gave birth in our hospital and their neonates defined as study group 4 (control group). The clinical and laboratory findings, demographic characteristics, previous history of any medical condition, epicrisis forms, treatments and outcomes of the study groups were analyzed retrospectively from patient files and computer records.

Results: In our study, preterm birth rates below the 36th gestational week were found significantly higher in ICP and ICP+GDM groups than control group and preterm birth rate below 34 weeks of gestation was significantly higher in ICP+GDM group than control group. We found birth weights of the newborns in the ICP group significantly lower than those of the GDM and control groups ($p<0.001$), but when we calculated percentile values, we did not find the difference significant. We observed LGA fetuses percentage

(≥ 90 th percentile) increased in the ICP+GDM group but we did not find the difference statistically significant. When we compared the NICU admissions with the control group, we observed that it was increased in all groups and the highest increase was in the ICP+GDM group. Although we did not find the difference statistically significant, we found our rates consistent with the literature. Similarly, we found RDS and TTN rates to be increased in the ICP+GDM group, however; our findings were not statistically significant. The 1st and 5th minute APGAR scores did not differ significantly between the groups. Fasting blood glucose levels in the ICP+GDM group was observed significantly higher than all groups ($p < 0.001$).

Conclusion: ICP and GDM are associated with adverse maternal and fetal outcomes and there are several studies in the literature points that both these adverse outcomes and increased incidence of GDM in ICP patients. As a result, we observed that perinatal outcomes may be negatively affected in relation to ICP and GDM, and that the combination of ICP + GDM diagnoses may cause more adverse outcomes. The increase in the prevalence of GDM in ICP patients may also be an indication of the need for more frequent and careful follow-ups in these patient groups. The retrospective nature and the small sample size are limitations of our study and we believe that further prospective and well-designed studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, gestational diabetes mellitus, perinatal outcomes

İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Tanım ve Sınıflandırma	4
2.1.3 Prevalans.....	4
2.1.4 Patofizyoloji	5
2.1.5 Risk Faktörleri.....	6
2.1.6 Tarama ve Tanı.....	7
2.1.6.1 Teşhis Edilememiş Pregestasyonel Tip 2 DM İçin Erken Gebelik Döneminde Tarama	7
2.1.6.2 GDM Taraması	8
2.1.7 Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	11
2.1.7.1 Spontan Abortus	11
2.1.7.2 Konjenital Malformasyonlar	11
2.1.7.3 Preterm Doğum	12
2.1.7.4 Perinatal Asfiksi	12
2.1.7.5 Açıklanamayan Fetal Ölüm	12
2.1.7.6 Fetal Büyüme Değişiklikleri.....	12
2.1.7.7 Doğum Travmaları.....	14
2.1.7.8 Polihidroamnios	14
2.1.7.9 Hiperbilirubinemi, Polistemi ve Hiperviskozite Sendromu	14
2.1.7.10 Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	14
2.1.7.11 Neonatal Hipoglisemi.....	15
2.1.7.12 Neonatal Hipokalsemi.....	15
2.1.7.13 Kardiyomiyopati	16
2.1.7.14 Uzun Dönem Sonuçlar	16
2.1.7.15 Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon (GHT) ..	16
2.1.8 GDM’de Takip ve Tedavi	17
2.1.8.1 Diyet	17
2.1.8.2 Egzersiz.....	18
2.1.8.3 İlaç Tedavisi	18
2.1.8.3.1 İnsülin Tedavi Protokolü.....	19
2.1.8.3.2 GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetiklerin Yeri.....	20
2.1.8.4 İntrapartum Maternal Glisemik Kontrol.....	20

2.1.8.5	Doğum Zamanlaması	21
2.1.8.6	GDM Tanılı Hastalarda Postpartum Takip	21
2.2	GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI	22
2.2.1	İnsidans ve Epidemiyoloji	24
2.2.2	Risk Faktörleri.....	24
2.2.3	Etiyoloji ve Patogenez	24
2.2.3.1	Çevresel Faktörler	24
2.2.3.2	Çoğul Gebelikler	25
2.2.3.3	Hormonal Faktörler	25
2.2.3.4	Genetik Faktörler	25
2.2.4	Safra Asit Metabolizması	26
2.2.5	GİK ve Laboratuvar Bulguları	28
2.2.5.1	Maternal Fizyolojik Değişiklikler	28
2.2.5.2	GİK Şüphesinde Laboratuvar Yaklaşımı	29
2.2.6	Semptomlar	31
2.2.6.1	Kaşıntı.....	31
2.2.6.1.1	Gebeliğe Özgü Dermatozlar.....	31
2.2.6.2	Diğer Semptomlar.....	32
2.2.7	GİK Yönetimi	32
2.2.7.1	Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Safra Asitleri Takibi.....	32
2.2.7.2	Antepartum Fetal İzlem ve Doğum Zamanlaması...	32
2.2.7.3	Doğum Zamanlaması	33
2.2.8	Fetal ve Prenatal Etkiler	34
2.2.9	Medikal Tedavi	34
2.2.9.1	Kolestiramin.....	35
2.2.9.2	Ursodeoksikolik Asit.....	35
2.2.9.3	S-Adenozil Metiyonin (SAM).....	36
2.2.9.4	Deksametazon.....	37
2.2.9.5	Rifampisin.....	37
2.2.10	GİK ve GDM İlişkisi	37
GEREÇ ve YÖNTEM		39
3.1	VERİ ANALİZİ.....	41
BULGULAR		42
TARTIŞMA ve SONUÇ		58
5.1	TARTIŞMA.....	58
5.2	SONUÇ	70
Kaynaklar		72
Ek A. Etik Kurul Onay Formu		98

Şekil Listesi

4.1:	Çalışma Gruplarına Göre Bebek Ağırlıkları	51
-------------	---	----



Tablo Listesi

2.1:	Gebelikte Erken Dönemde Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri	7
2.2:	GDM Tanı Kriterleri	8
2.3:	ACOG – GDM Tarama ve Tanısı İçin İki Basamaklı Yaklaşım	9
2.4:	GDM Taraması İçin Önerilen Risk Grupları ve Tarama Stratejisi	9
2.5:	Farklı Toplulukların GDM Tanısında Önerdikleri Kriterler	10
2.6:	Gebelikte Vücut Ağırlığı Artış Hedefleri	10
2.7:	Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri (23).....	19
2.8:	Gestasyonel Haftaya Göre İnsülin Dozları	19
2.9:	UDKA Etki Mekanizmaları	36
4.1:	Çalışma Grupları	42
4.2:	Hastalıklar	42
4.3:	Demografik Özellikler ve Gebelikte Alınan Kilo	43
4.4:	Perinatal Özellikler	43
4.5:	Doğum ile İlgili Özellikler	44
4.6:	Yeni Doğan ile İlgili Özellikler.....	44
4.7:	Özgeçmiş ve Sigara Kullanımı	45
4.8:	Yardımcı Üreme Teknikleri	45
4.9:	Şeker Yükleme Testi Yaptırma Durumu	46
4.10:	AKŞ ve Şeker Yükleme Testi Sonuçları.....	46
4.11:	Kasıntı ve Açlık Safra Asiti	47
4.12:	Laboratuvar Parametreleri	47
4.13:	Tedavi.....	47
4.14:	Çalışma Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Gebelikte Alınan Kilo.....	48
4.15:	Çalışma Gruplarına Göre Perinatal Özellikler	49
4.16:	Çalışma Gruplarına Göre Doğum ile İlgili Özellikler Özellikler.....	49
4.17:	Çalışma Gruplarına Göre Bebek ile İlgili Özellikler.....	50
4.18:	Çalışma Gruplarına Göre Özgeçmiş ve Sigara Kullanımı	52
4.19:	Çalışma Gruplarına Göre Yardımcı Üreme Teknikleri	52
4.20:	Çalışma Gruplarına Göre AKŞ ve Şeker Yükleme Testi Sonuçları....	54

4.21: Çalışma Gruplarına Göre Klinik Özellikler	54
4.22: Çalışma Gruplarına Göre Laboratuvar Parametreleri	55
4.23: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi.....	56
4.24: Çalışma Gruplarına Göre Bebeklerin Ölçümleri	57



ABCB4.....	Adenozin Trifosfat Bağlayıcı Kaset, alt aile B, üye 4
ACG.....	The American College of Gastroenterology
ACOG.....	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ADA.....	Amerikan Diyabet Derneği
AEP.....	Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu
AFI.....	Amniyotik Sıvı İndeksi
ALP.....	Alkalen Fosfataz
APG.....	Açlık Plazma Glikozu
BAT/TGA.....	Büyük Arterlerin Transpozisyonu
DKA.....	Deoksikolik asit
DM.....	Diyabetes Mellitus
DORV.....	Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül
FDA.....	Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration)
FGR.....	Fetal Büyüme Kısıtlılığı
FIGO.....	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FXR.....	Farnesoid X Reseptörü
GDM.....	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GGT.....	Gama Glutamil Transpeptidaz
GHT.....	Gestasyonel Hipertansiyon
GİK.....	Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi
GST.....	Glutasyon S-transferaz
HAPO.....	Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)
HEG.....	Hiperemesis Gravidarum
HELLP.....	Sendromu Hemoliz, Karaciğer enzim yüksekliği, Trombosit düşüklüğü Sendromu
HPL.....	İnsan Plasental Laktojen
IADPSG.....	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group)
KA.....	Kolik asit
KCFT.....	Karaciğer Fonksiyon Testleri

KDKA.....	Kenodeoksikolik asit
LGA	Large For Gestasional Age
LKA.....	Litokolik asit
MDR3	Çoklu İlaç Direnci Proteini 3
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OHSS.....	Ovaryen Hiperstümülasyon Sendromu
PDA	Patent Duktus Arteriyozus
PG	Pemfigoid Gestasyonalis
PGDM	Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PUPP.....	Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy)
PXR	Pregnane X Reseptörü
RCOG	Royal Collage of Obstetrics and Gynecology
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
SAM.....	S-Adenozil Metiyonin
SGA	Small For Gestational Age
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α
TTN.....	Yenidoğanın Geçici Takipnesi
TUDKA.....	Tauroursodeoksikolik asit
UDKA.....	Ursodeoksikolik asit
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
YDYBÜ.....	Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), yüksek serum safra asitleri seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, kaşıntı ve artan maternal ve fetal olumsuz sonuçlar ile ilişkili gebeliğe ve karaciğere özgü bir hastalıktır (1–3). GİK insidansı farklı ülkelerde %0.08-27,6 arasında değişmektedir (1).

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında fark edilen hiperglisemiye dayalı bir hastalıktır ve insidansı %1-14 arasında değişmektedir (1). GDM'nin hem maternal hem de fetal olumsuz sonuçlar üzerine etkisi büyüktür. Yeni doğanda makrozomi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, solunum sıkıntısı, omuz distosisi ve gelecekte obezite ve diyabet gelişimine varan etkileri bulunmaktadır (1).

Yapılan çalışmalara göre gebeliğin intrahepatik kolestazının spontan ve iyatrojenik erken doğum, respiratuar distres sendromu, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, yeni doğan yoğun bakım ünitesine kabulü ve ölü doğum için artan risk ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (3). GİK tanılı annelerden doğan yeni doğanların 5. dk APGAR skorlarının daha düşük olduğunu ve doğumda doğum kilolarının gestasyonel yaşa göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (2).

GİK ve GDM arasındaki ilişkinin doğrudan nedeni bilinmemekle birlikte primer safra asidi reseptörü farnesoid X reseptörünün (FXR) safra asiti metabolizması üzerindeki etkisi dışında glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin de etkili olduğu düşünülmekte ve bu maddelerden birinin homeostazının düzensiz olması durumunda diğerlerinin de metabolizmasının bozulacağına yönelik araştırmalar mevcuttur (1,3,4).

Martineau ve arkadaşları bir çalışmada, GİK tanılı hastalarda GDM insidansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (4). Yine Martineau ve arkadaşları başka bir çalışmada GİK'in metabolik sendrom ile benzer olarak glikoz intoleransı ve dislipidemi ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir (5). GİK tanılı kadınların trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve HDL kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğunu ve bu durumun GDM ve preeklampsi riskini artırdığını ortaya koymuşlardır (3,5).

Bu çalışmanın primer amacı, kliniğimizde 2017-2022 yılları arasında gebeliğin intrahepatik kolestazi tanılı annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının, gestasyonel diyabetes mellitus tanılı annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının ve hem gebeliğin intrahepatik kolestazi hem de gestasyonel diyabetes mellitus tanılarının birlikte olduğu annelerden doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının, sağlıklı annelerden oluşturulmuş kontrol grubundan doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılarak incelenmesidir.

Sekonder olarak ise gebeliğin intrahepatik kolestazi ve gestasyonel diyabetes mellitus tanıları arasındaki ilişkinin araştırılarak literatüre katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Tarihçe

Diyabetes Mellitus (DM); Yunanca'da sifon anlamında kullanılan "Diabetes" ve Latince'de tatlı anlamında kullanılan "Mellitus" kelimelerinden türetilmiştir. Mısır, Hint ve Eski Yunan medeniyetlerinde sık idrara çıkan hastaların idrarının karıncaları çekmesiyle tatlı olduğu keşfedilmiştir ve böylece "Diabetes Mellitus" kelimesi dünyada yayılmaya başlamıştır. 1889 yılında Mering ve Minkowski tarafından pankreasın diyabet patogeneziindeki etkisi fark edilmiştir ve 1922 yılında Toronto Üniversitesi'nde inek pankreasından insülin hormonu saflaştırılmıştır (6).

İnsülinin keşfine kadar gebelikte izlenen diyabet hastalığının anne ve fetüs için mortaliteye sebep olabileceği kabul görmüştür. 1950 yılında Hoet ve arkadaşları tarafından gebelikte gözlenen hipergliseminin obstetrik ve neonatal komplikasyonları tanımlanmıştır (7).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanı kriterleri ilk kez 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından tanımlanmıştır ve bu kriterler zaman içerisinde çeşitli değişiklikler yapılarak günümüzde kullanılmaya devam etmektedir (8,9).

1978 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), GDM için belirlenmiş risk faktörlerine sahip gebelere O'Sullivan ve Mahan veya Mestman ve ark. tarafından tanımlanan "Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)" taramasının yapılmasını önermiştir. National Diabetes Data Group – Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) 1979 yılında diyabetin sınıflandırılması ve gestasyonel diyabetes mellitusun da dahil olduğu çeşitli glikoz intoleransı kategorileri için bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda

GDM “ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanısı ilk kez gebelikte konulan diyabet veya bozulmuş glikoz toleransı” olarak tanımlanmıştır ve sonrasında GDM’nin standart tanımı olarak kullanılmaya devam etmiştir (10). Aynı yıl içerisinde World Health Organisation - Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından GDM’nin diabetes mellitusun bir alt grubu olduğu belirtilmiştir (11).

2.1.2 Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile seyreden bir metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci; gebelikte gelişen fizyolojik metabolik değişiklikler sonucunda meydana gelen bozulmuş açlık glikozu veya diyabet gelişimiyle sonuçlanabilecek artmış insülin gereksiniminden kaynaklanmaktadır (12).

GDM, ilk olarak gebelik sırasında fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Bu tanım; gebelik öncesi tanı almamış diyabetli kadınları ve gebelik sırasında gelişen fizyolojik metabolik değişiklikler sonucunda meydana gelen hafif bozulmuş glikoz intoleransı olan kadınları da içeren geniş bir spektruma sahiptir (13,14).

Gebelikte diyabetes mellitus iki grupta değerlendirilir (14,15):

- Pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM)
 - Tip 1 DM
 - Tip 2 DM
- Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

2.1.3 Prevalans

Geleneksel Carpenter ve Coustan kriterlerine göre GDM prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm doğumların %7,8’inde (2020 yılında) ve diğer ülkelerdeki doğumların %2-38’inde görülmektedir (16,17). Dünya çapında prevalans demografik özelliklerdeki farklılıklar nedeniyle değişmektedir (ortalama anne yaşı, vücut kitle indeksi (BMI) gibi). 2010 Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği’nin (IADPSG) gebelikte diyabet tarama ve tanı kriterleri kullanıldığında, küresel GDM prevalansının %17, Kuzey

Amerika’da %10 ve Güneydoğu Asya’da %25 olduğu tahmin edilmektedir (9,18).

GDM prevalansı; artan obezite, ortalama anne yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ) nedeniyle zaman içerisinde artış göstermektedir (19).

Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda prevalansın %3-8 aralığında değişmekte olduğu gözlenmiştir (20). 2019 yılında yayınlanmış olan TURGEP çalışmasının sonuçlarına göre ise ülkemizde GDM prevalansı %16,2 olarak saptanmıştır (21).

2.1.4 Patofizyoloji

Gebelik diyabetojenik bir durumdur. Plasentadan salınan insülin karşıtı hormonlar insülin direncine sebep olurlar ve bunun sonucunda pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı artar ve hiperinsülinemi gelişir. Burada amaç periferik insülin direncini kompanse ederek karbonhidrat toleransını bozmamaktır. Diyabete yatkın gebelerde ise durum farklıdır. Gebeliğe bağlı olarak meydana gelen bu insülin direncini düzeltmede pankreas fonksiyonlarının yetersiz kalması sonucu GDM gelişir. Hepatik glikoz üretiminde artış, bozulmuş periferik insülin hassasiyeti, kilo alımı, fiziksel aktivitede azalma ve inflamatuvar sitokinler; insülin direnci gelişmesinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının azalmasına neden olarak GDM gelişimine yol açar (22,23).

GDM gelişiminde genetik polimorfizmin yeri önemlidir ve tip 2 DM ile ortak genetik polimorfizme sahip olduğu bilinmektedir (24).

Plasentanın boyutlarının artmasıyla gebelikte ilişkili östrojen, progesteron, kortizol ve insan plasental laktojen (human plasental laktojen – HPL) gibi hormonların maternal serumda seviyeleri artar ve insülin direnci de bu artışla beraber izlenir. HPL hem maternal hem de fetal enerji gereksinimini karşılamak amacıyla lipolizi arttırır; karbonhidrat ve aminoasit katabolizmasını azaltmak için gebeliği ikinci yarısında yaklaşık 10 kat artar. Serbest yağ asiti düzeylerindeki artış ise glikozun hücre içine girişini engeller. Buna bağlı olarak HPL; güçlü bir insülin antagonisti olarak görev alır (25).

Maternal dolaşımda bulunan artmış seviyelerde izlenen serbest yağ asitleri, adipokin ve sitokin düzeyleri insülin duyarlılığının azalmasına katkı sağlar. Obez ve GDM tanılı kadınlarda leptin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 gibi azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili adipositokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yüksek olarak izlenirken, insülin duyarlılığını arttıran adiposit sitokin adiponektin seviyeleri azalır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi, adipokin ve inflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki artış sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres plasental disfonksiyon ve fetal komplikasyonlardan sorumlu tutulmuştur (25).

2.1.5 Risk Faktörleri

- Gebelik öncesinde bozulmuş glikoz toleransı, HbA1C $\geq$ %5,7, bozulmuş açlık glikozu veya önceki gebeliklerinde GDM öyküsü.
- Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) DM öyküsü.
- Gebelik öncesinde VKİ'nin 30 kg/m² veya daha fazla olması veya gebelik öncesi dönemde veya gebelikler arasında belirgin kilo artışı ya da gebeliğin ilk 18-24 haftaları arasında belirgin kilo artışı.
- İleri maternal yaş ($\geq$ 35yaş)
- Afrikalı-Amerikan, Hispanik-Amerikan, Nativ-Amerikan, Doğu veya Güney Asya, Pasifik Adaları gibi tip 2 DM prevalansında artış gösteren bir etnik gruba dahil olma.
- DM gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı; polikistik over sendromu (PKOS), metabolik sendrom gibi.
- Önceki gebeliklerinde $\geq$ 4000 gr bebek doğurma öyküsü.

Yukarıda belirtilen karakteristik özelliklerden birine veya birkaçına sahip gebelerin GDM gelişimi açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır ve birden fazla risk faktörüne sahip olma durumunda GDM gelişme riskinin de arttığı gözlenmiştir (26–32).

2.1.6 Tarama ve Tanı

2.1.6.1 Teşhis Edilememiş Pregestasyonel Tip 2 DM İçin Erken Gebelik Döneminde Tarama

IADPSG, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve ACOG, pregestasyonel dönemde tanı almamış tip 2 DM riski yüksek gebeler için erken dönemde (24 hafta öncesinde) tarama yapılmasını önermektedir (9,26,33).

ADA ve ACOG artmış tip 2 DM riskini; VKİ ≥ 25 kg/m² olması ve ek olarak aşağıdaki Tablo 2.1 de belirtilen risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olma olarak tanımlamıştır (26,33):

Tablo 2.1: Gebelikte Erken Dönemde Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
Birinci derece akrabada DM öyküsü
Önceki ölçümlerde; HbA1C $\geq$ %5,7, bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı
Kardiyovasküler hastalık öyküsü
Yüksek riskli ırk veya etnik kökene mensup olma
Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) veya antihipertansif ilaç kullanımı
PKOS
Fiziksel inaktivite
HDL kolesterol <35 mg/dL ve/veya Trigliserid >250 mg/dL
İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (gebelik öncesi VKİ >40 kg/m ² , akantozis nigrikans).

ACOG gestasyonel yaşı göz önünde bulundurmaksızın tarama ve tanı için iki basamaklı yaklaşımı benimsemiştir (26).

Tek basamaklı yaklaşım uygulandığında ise ADA kriterleri; gebe olmayan kişilerde tip 2 DM tanısı koymak için kullanılan ADA kriterleri ile aynıdır (33).

IADPSG ise aşikar diyabet tanısını; HbA1C >6.5 ve/veya açlık plazma glikozu (APG) >126 mg/dL ve/veya random plazma glikozu >200 mg/dL (random bakılan plazma glikozu; APG veya HbA1C ile konfirme edilir) kriterleri ile koymaktadır (9) .

Erken taramanın negatif olması durumunda 24-28. gebelik haftaları arasında tekrar GDM taraması önerilir (34).

2.1.6.2 GDM Taraması

En uygun gestasyonel diyabet tarama yöntemi için uzlaşma sağlanamamıştır. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri IADPSG tarafından 2010 yılında tek basamaklı yaklaşımın önerilmiş olmasıdır. Mevcut GDM tanı kriterleri ile değerlendirme yapıldığında hastaların bir kısmı fark edilmemiş PGDM hastası olabilmektedir ve bu hasta grubunda maternal komplikasyonların ve fetal konjenital anomalilerin izlenme riski artmıştır. Bu nedenle IADPSG; gebeliğin erken döneminde aşikar diyabet tanısı koyabilmek için tarama önermektedir. Aşikar DM tanısı konulan hastaların PGDM hastası olarak takibi önerilmektedir. İlk trimesterde sonuçların normal izlenmesi halinde 24-28. gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT ile tek basamaklı yaklaşım önerilir (9).

GDM taramasının gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılmasının nedeni bu haftalarda insülin rezistansının belirgin bir şekilde artmasıdır (26).

Tablo 2.2: GDM Tanı Kriterleri

	IADPSG kriterleri	ACOG
	GDM (75 gr OGTT)*	GDM (100 gr OGTT)**
APG	92 mg/dL	95 mg/dL
1.saat plazma glikozu	180 mg/dL	180 mg/dL
2.saat plazma glikozu	153 mg/dL	155 mg/dL
3.saat plazma glikozu		140 mg/dL

* En az 1 değer yüksek ise GDM tanısı konulur.

** Carpenter ve Coustan kriterleri – iki eşik değer yüksek olması ile tanı konulur.

İki basamaklı yaklaşımda ise 50 gr OGTT testini takiben tarama pozitif gebelere GDM için tanı testi olan 100 gr OGTT testi uygulanır. ACOG tarama ve tanı için iki basamaklı yaklaşımı önermektedir (26).

Tablo 2.3: ACOG – GDM Tarama ve Tanısı İçin İki Basamaklı Yaklaşım

Birinci Basamak	
1.	Gün içinde herhangi bir saatte 50 gr oral glikoz solüsyonu içirilir.
2.	1 saat sonra venöz plazma veya serum glikozu ölçülür.
3.	Glikoz ≥ 135 mg/dl veya ≥ 140 mg/dL ise artmış olarak değerlendirilir ve 100 gr OGTT uygulanması gerekli görülür.
İkinci Basamak	
1.	Açlık venöz plazma veya serum glikozu ölçülür
2.	100 gr OGTT solüsyonu içirilir.
3.	Takiben 1., 2. ve 3. saatlerde venöz plazma veya serum glikozu ölçülür.
4.	2 veya daha fazla ölçümün yüksek ölçülmesi tanı koydurur.*

* Carpenter ve Coustan veya Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG - National Diabetes Data Group) kriterleri kullanılabilir.

5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı'na göre gestasyonel diyabetes mellitus taraması için düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere gruplar belirlenmiştir ve bu kriterlere göre risk değerlendirmesinin gebeliğin ilk tespit edildiği anda yapılması önerilmiştir (35).

Tablo 2.4: GDM Taraması İçin Önerilen Risk Grupları ve Tarama Stratejisi

Düşük Risk Grubu: Rutin kan glikoz testine gerek yoktur. - GDM prevalansı düşük bir etnik gruba mensup olma - 25 yaşın altında olma - 1. derece akrabalarda diyabet öyküsü olmaması - Glikoz metabolizma bozukluğu olmaması - Gebelik öncesi normal kiloda olma - Doğumda beklenen kiloyu aşmamış olma - Kötü obstetrik öykü olmaması
Orta Risk Grubu: 24-28. haftalar arasında kan glikoz testi uygulanmalıdır. İki basamaklı yöntem: 50 gr OGTT taramasının pozitif saptanması halinde diyagnostik 100 gr OGTT uygulanır. Tek basamaklı yöntem: tüm olgulara diyagnostik 75 gr OGTT uygulanır.
Yüksek Risk Grubu: aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının mevcut olması halinde yukarıdaki prosedürlerden biri tercih edilerek en kısa sürede kan glikoz testi yapılmalıdır. • Şiddetli obezite • Tip 2 DM için güçlü aile öyküsü • Önceki gebeliklerde GDM öyküsü, glikozüri veya bozulmuş glikoz metabolizma öyküsü GDM tanısı konulmaması durumunda 24-28. haftalar arasında veya hiperglisemi semptomlarının veya bulgularının saptandığı herhangi bir dönemde testler tekrarlanmalıdır.

ADA, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO, The International Federation of Gynecology and Obstetrics) ve WHO gibi birçok organizasyon GDM tarama ve tanısında IADPSG kriterlerini benimsemiştir. ACOG, Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) konsensüs bildirimi dahil olmak üzere bazı kılavuzlar ise günümüzde bu kriterleri desteklememektedir (36).

Tablo 2.5: Farklı Toplulukların GDM Tanısında Önerdikleri Kriterler

WHO	IADPSG – GDM tanı kriterleri
ADA	IADPSG – GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT) ya da 50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri)
Endocrine Society	IADPSG – GDM tanı kriterleri
ACOG	50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri)
NIH	50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri)

* Carpenter ve Coustan

GCT: glucose challenge test

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tüm gebelere ilk prenatal muayenede risk değerlendirmesi yapılmasını ve APG ölçülmesini önermektedir. İlk trimesterde ölçülen APG normal olsa dahi GDM için yüksek riske sahip gebelere tarama yapılmasını ve sonuçların gebe olmayan hastalardaki gibi değerlendirilmesini önermektedir (tercihen 75 gr OGTT). DM saptanmaması halinde sonraki trimesterlerde GDM taraması yapılabileceğini söylemektedir. Risk faktörleri Tablo 1 de belirtilen faktörlere ek olarak ileri anne yaşı (>35 yaş), kötü obstetrik öykü (makrozomi, konjenital anomalili bebek öyküsü, tekrarlayan abortuslar), gebelikte normalin üzerinde kilo alışı, gebelikte glikozüri varlığı ve sigara öyküsünü içermektedir (23)

Tablo 2.6: Gebelikte Vücut Ağırlığı Artış Hedefleri (23)

Gebelik öncesi VKİ	Gebelik boyunca alınan kilo (kg)	2. ve 3. trimesterde haftalık kilo artışı (gr)
<18.5	12.5-18	500-600
18.5-24.9	11.5-16	400-500
25-29.9	7-11.5	200-300
≥30	5-9	200-300

2.1.7 Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

GDM gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur ve hem kısa hem de uzun dönemde değerlendirildiğinde olumsuz maternal ve perinatal sonuçlar ile ilişkilidir (26). GDM, kısa dönemde; preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon (GHT) gibi gebeliğin hipertansif bozuklukları ve bu durumlara sekonder erken doğum; makrozomi ve makrozomiye bağlı olarak gelişebilecek omuz distosisi ve doğum travması; sezaryen veya operatif vajinal doğum; perinatal mortalite; fetal/neonatal hipertrofik kardiyomiyopati; yeni doğan solunum problemleri; hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polistemi, hipokalsemi gibi metabolik komplikasyonlar; polihidramnios gelişme risklerinde artışla ilişkilendirilmiştir (37,38).

Uzun dönemde ise; gebelikte GDM tanısı almış olan annelerde gelecekte tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artış ve GDM'li anneden doğan yeni doğanların adolesan ve yetişkinliklerinde obezite, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişme risklerinde artış gözlenmiştir (39,40).

2.1.7.1 Spontan Abortus

Kötü glisemik kontrolün erken dönemde gebelik kayıpları ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (41,42). İyi glisemik kontrole sahip gebelerin abortus oranları diyabetik olmayan gebelerle benzerdir (43).

2.1.7.2 Konjenital Malformasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde maternal hiperglisemiye bağlı olarak majör konjenital anomalilere rastlanma sıklığı artmıştır (44). Annenin insülin ihtiyacı olması durumunda bu konjenital anomalilerin görülme sıklığının 2 kat arttığı tespit edilmiştir (45). Bu konjenital anomalilerin yarısından çoğu kardiyovasküler anomalilerdir. Ağır malformasyon riskinde artış hem gebelik öncesi hem de erken gebelik döneminde kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir (46). Konjenital malformasyonlar, diyabetik anne bebeklerinde görülen perinatal ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (47). Bu risk, gebelik öncesi ve gebeliğin ilk 8 haftasını kapsayan dönemde sıkı glisemik kontrol ile azaltılabilir (48). Sık görülen kardiyak malformasyonlar; büyük arterlerin transpozisyonu (BAT/TGA), çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV),

ventriküler septal defekt (VSD), trunkus arteriyozus, triküspit atrezisi ve patent duktus arteriyozustur (PDA) (48–50). Santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili malformasyonlar arasında görülen anensefali ve spina bifidanın görülme sıklığı diyabetik anne bebekleri ile diyabetik olmayan anne bebekleri arasında kıyaslandığında 13-20 kat artmış olarak izlenmiştir (48). Kaudal regresyon sendromu ender rastlanır fakat vakaların çoğu diyabetik anne bebeklerinde görülür. Diyabetik olmayan anne bebekleriyle kıyaslandığında görülme sıklığı 200 kat artmıştır (51,52).

2.1.7.3 Preterm Doğum

Aşkar diyabet, preterm doğum riskini belirgin derecede arttırır (53). GDM ve PGDM tanılı gebelerde takip, tedavi ve glisemik kontrol ne kadar iyi olsa da bu gebeler; normal gebelerle kıyaslandığında preterm doğum açısından yüksek risk altındadırlar (43).

2.1.7.4 Perinatal Asfiksi

Diyabetik anne bebekleri artmış makrozomi ve kardiyomiyopati oranları nedeniyle intrauterin veya perinatal asfiksi için yüksek risk altındadırlar. Perinatal asfiksi morbidite ve mortaliteyi belirgin oranda arttırmaktadır (54).

2.1.7.5 Açıklanamayan Fetal Ölüm

Dünya genelinde, PGDM (özellikle tip 1 DM) tanısı olan gebelerde fetal ölüm riski 3-4 kat fazla olarak gözlemlenmiştir (53). Bu fetüsler tipik olarak gebelik haftalarına göre beklenenden daha ağırdırlar (Large For Gestasional Age-LGA) ve sıklıkla 35. gestasyonel hafta ve sonrasında intrauterin kaybedilmektedirler (55). Açıklanamayan fetal kayıpların kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu ve maternal hiperglisemiye ek olarak maternal ketoasidozun da intrauterin fetal ölüme neden olduğu düşünülmektedir (56).

2.1.7.6 Fetal Büyüme Değişiklikleri

Maternal diyabet fetal makrozomi ile ilişkilidir ve bu durum maternal hipergliseminin sebep olduğu fetal hiperinsülinemiye bağlıdır. Glikozun transplasental transferi sonucu fetal hiperinsülinemi meydana gelir ve bunun sonucunda fetusta aşırı ve asimetrik bir büyüme gerçekleşir.

Makrozomik bebeklerde ponderal indeks artar ve göğüs-kafa ve omuz-kafa oranının artmasıyla ilişkilidir, bu bebeklerde vücut yağ oranı ve üst ekstremité deri katlantıları da artmıştır (57,58). Diyabetik anne bebeklerinden doğan makrozomik fetuslarda yağ dokusu dağılımının özellikle skapular bölgede ve abdomende arttığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak fetuslarda baş/abdominal çevre oranı azalmıştır. Bu nedenle doğumda omuz distosisi, doğum travması ve sezaryenle doğum riski artmıştır (59,60). Diyabetik anne bebekleri ile diyabetik olmayan anne bebekleri karşılaştırıldığında, yeni doğanlarda makrozomi oranının üç kat arttığı gözlenmiştir. Diyabetik annelerden doğan makrozomik bebeklerin insidansının %16-29 arasında değiştiği tespit edilmiştir (61). Maternal glikoz düzeyleri, makrozomi ve fetal yağ dokusu arasında pozitif ilişki saptanmıştır (62). DIEP (Diabetes in Early Pregnancy Study Group) çalışmasında yeni doğan doğum ağırlığı korelasyonu en yüksek parametrenin 2. ve 3. trimesterdeki postprandial kan glikoz seviyesi olduğu bulunmuştur (63). Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome - HAPO) çalışmasında ise açlık, 1. ve 2. saat postprandial kan glikoz değerleri doğum ağırlığı ve fetal yağ dokusu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (64). Sezaryenle doğum riski; fetal makrozomide iki kat artmıştır ve bu durum ilerlemeyen travay veya uzamış eylemle ilişkilendirilmiştir (65). Diyabetik gebelerin yaklaşık %82'sinde doğum indüksiyonu başarılı sonuç vermektedir ancak; fetal makrozomi veya sezaryenle doğum oranlarını değiştirmez (66).

Makrozomik fetuslarda hiperbilirubinemi, hipoglisemi, asidoz, respiratuar distres sendromu (RDS), omuz distosisi ve brakiyal pleksus hasarı riski artmıştır (57,67).

Fetal makrozomi diyabetik anne bebeklerinde görülen bir komplikasyon olmasına rağmen eğer gebede hipertansiyon, vasküler patoloji ya da yapısal anomali olması halinde fetal büyüme kısıtlılığı (FGR=Fetal Growth Restriction) da görülebilir.

2.1.7.7 Doğum Travmaları

Diyabetik anne bebekleri ve makrozomik bebeklerde vücuttaki yağ dağılımı farklılığı nedeniyle, omuz distosisi (2-4 kat artmış risk) ve brakial pleksus hasarını içeren doğum travmalarıyla daha sık karşılaşmaktadır (67).

2.1.7.8 Polihidroamnios

GDM tanılı gebelerde polihidroamnios daha sık görülmektedir. Etiyoloji tam bilinmese de fetal hiperglisemiye bağlı fetal poliüri kaynaklı geliştiği düşünülmektedir (68). Kötü glisemik kontrol makrozomi gibi polihidroamnios ile de ilişkilidir (69). Üçüncü trimesterde artmış HbA1C yüzdesine sahip gebelerde polihidroamnios görülme sıklığı artmıştır (70).

2.1.7.9 Hiperbilirubinemi, Polistemi ve Hiperviskozite Sendromu

Hiperbilirubinemi diyabetik anne bebeklerinde özellikle preterm doğan bebeklerde %11-29 oranında görülmektedir (49). Prematüriteye ek olarak kötü maternal glisemik kontrol, makrozomi ve polistemi neonatal sarılık ile ilişkilendirilmiştir (71,72). Polistemi santral venöz hematokritin %65'in üzerinde olması olarak tanımlanır (45). Polisteminin; hiperglisemi kaynaklı kronik fetal hipoksiye bağlı olarak gelişen artmış eritropoetin konsantrasyonları sonucu geliştiği düşünülmektedir (62,73). İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin etkisiyle hipoksinin eritropoetin seviyelerinde ve eritrosit üretiminde artışa yol açtığı bilinmektedir. Bu yeni doğanlarda yaklaşık %40 oranında polistemi mevcuttur (74). Polistemi; hiperviskozite sendromuna sebep olabilir ve buna bağlı olarak diyabetik anne bebeklerinde renal ven trombozu insidansı artmıştır (75).

2.1.7.10 Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Diyabetik anne bebeklerinde muhtemel sürfaktan eksikliğine sekonder olarak neonatal RDS riski artışı nedeniyle solunum sıkıntısı sık görülen bir komplikasyondur ancak yapılan bir çalışmanın ikincil analizlerinde GDM'li anne bebekleri ile diyabeti olmayan annelerden doğan bebeklerin solunum sıkıntısı geliştirme oranları birbirine benzer bulunmuştur (76).

Diyabetik anne bebeklerinde sürfaktan eksikliğine bağlı RDS gelişimi iki nedene bağlanmıştır (45,48,49,77):

- Diyabetik anne bebeklerinde prematürite riski artmıştır.
- Maternal hiperglisemi, neonatal hiperglisemiye yol açarak sürfaktan sentezini geciktirmektedir. Diyabetik annelerden doğan bebeklerle, diyabetik olmayan annelerden benzer gestasyonel haftada doğan bebekler karşılaştırıldığında RDS riskinin; iyi glisemik kontrolün sağlanması halinde birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (76,78,79).

RDS dışında yeni doğanın geçici takipnesi (transient tachypnea of the newborn – TTN) ve kardiyomiyopati de diyabetik anne bebeklerinde sık görülür ve solunum sıkıntısına neden olur. Diyabetik anne bebekleri ile normal yeni doğanlar kıyaslandığında TTN riski 2-3 kat artar (49,80). Mekanizmanın, diyabetik fetal akciğerde azalmış sıvı klirensi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diyabetik gebeliklerde artan sezaryen oranlarının da TTN gelişiminde katkısının olduğu düşünülmektedir (45).

2.1.7.11 Neonatal Hipoglisemi

Yaşamın ilk 24 saatinde kan şekerinin 40 mg/dL'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır ve sıklıkla doğumdan sonraki ilk birkaç saat içerisinde gelişir (45). Diyabetik anne bebeklerinde doğum sonrası glikoz konsantrasyonunda hızlı bir düşüş gerçekleşmektedir. Kronik maternal hiperglisemi sonucunda gelişen fetal hiperglisemi fetal β -adacık hücrelerinin hiperplazisine yol açar, doğum sonrasında anneden transplasental olarak geçen glikozun bir anda kesilmesi sonucunda adacık hücre hiperplazisi nedeniyle neonatal hipoglisemi gelişir. Neonatal hiperinsülinemi ve hipoglisemiye makrozomik bebeklerde daha sık rastlanır (45,81,82). Özellikle travay süresince ve doğum esnasında kötü glisemik kontrolü olan gebelerden doğan yeni doğanlarda daha sık görülmektedir (83).

2.1.7.12 Neonatal Hipokalsemi

Serum kalsiyum düzeylerinin <7 mg/dL olması olarak tanımlanır ve diyabetik anne bebeklerinde %5-30 oranında gelişir (49). Gebelikte iyi glisemik kontrolün sağlanması neonatal hipokalsemi riskini azaltır (84). Hipokalsemi sıklıkla asemptomatik seyreder tedavisiz düzelir bu nedenle rutin taranması önerilmemektedir ancak; titreme, letarji, asfiksi, solunum

sıkıntısı ve enfeksiyon şüphesi gibi durumlarda serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir (49).

2.1.7.13 Kardiyomiyopati

Diyabetik anne bebeklerinde hipertrofik kardiyomyopati riski artmıştır. İnterventriküler septumda kalınlaşma sonucunda ventrikül boşluklarında azalma nedeniyle sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon meydana gelebilir (45,85,86). Yeni doğanlar sıklıkla asemptomatikler ancak; %5-10 oranında solunum sıkıntısı, azalmış kalp debisine bağlı bulgular ve kalp yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali saptanabilir ancak; hipertrofi en iyi ekokardiyografi ile tespit edilir. Kardiyomiyopati geçicidir ve maternal hiperglisemi etkisinin azalması sonucu plazma insülin seviyelerinin normale dönmesiyle birlikte gerileyebilmektedir (87).

2.1.7.14 Uzun Dönem Sonuçlar

Diyabetik anne bebeklerinde genetik yatkınlığa bağlı olarak diyabet gelişme riski artmıştır (88). İntrauterin dönemde maruz kalınan hipergliseminin adipoz dokuları ve pankreatik beta hücrelerini etkilediği düşünülmektedir. Bu etki hem pregestasyonel hem de gestasyonel diyabetes mellituslu annelerden doğan bebeklerde görülmektedir (89,90). Literatürde GDM'li anne bebeklerinden doğan bebeklerin çocukluk dönemlerinde bilişsel gelişimlerinin, özellikle de dil gelişimlerinin negatif etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak; bu verilerin kanıt kalitesi zayıftır (91).

2.1.7.15 Preeklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon (GHT)

GDM tanılı hastalarda preeklampsi ve GHT %12 oranında görülür ve GDM tanılı olmayan gebelerle kıyaslandığında risk artmıştır (92). Preeklampsi ile ikinci trimesterde görülen insülin direnci arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (93). Diyabette gelişen oksidatif stres, diyabetik komplikasyonların gelişmesinde ve preeklampsi patogenezinde önemli rol oynar. PGDM tanılı gebelerde de preeklampsi ve GHT riski artmıştır. Tip 1 DM tanılı gebeler değerlendirildiğinde preeklampsi gelişiminin glisemik

kontrolden etkilendiği görülmüştür ayrıca preeklampitik diyabetik gebelerde, normotansif gebelere göre preterm eylem riskinin 20 kat arttığı saptanmıştır (94).

2.1.8 GDM’de Takip ve Tedavi

GDM tedavisinin temelinde diyet ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişikliği ön plandadır ancak; doğru uygulanmış diyet ve yeterli egzersize rağmen hastaların %15’i glisemik kontrolün sağlanabilmesi için insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Açlık kan glikoz seviyelerinin 95 mg/dL üzerinde olması, postprandiyal 1. saatte ölçülen kan glikoz seviyelerinin >140 mg/dL olması veya postprandiyal 2. saatte ölçülen kan glikoz seviyelerinin 120 mg/dL üzerinde olması insülin tedavisi başlanmasını gerektirir. GDM’de tedavinin amacı; gebelerde açlık ve postprandiyal kan glikoz değerlerini normal aralıkta tutarak iyi bir glisemik kontrol sağlamak ve maternal ve fetal komplikasyonlardan ve olumsuz sonuçlardan kaçınmaya çalışmaktır (26,35). Literatürde fetal makrozominin daha çok postprandiyal kan glikoz seviyesi yüksekliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Postprandiyal 1. saatte ölçülen kan glikoz değerinin 140 mg/dL altında olması hedeflendiğinde fetal makrozomi riskinde azalma olduğu saptanmıştır (63,95).

2.1.8.1 Diyet

GDM tedavisinde ilk tercih edilen ve en önemli tedavi şekli diyetdir. Diyetin amacı iyi bir glisemik kontrol sağlayarak maternal ve fetal hipergliseminin etkilerinden korunmak ve açlığa bağlı ketoza sebep olmadan anne ve fetus için gerekli besinleri sağlayabilmektir. Ortalama 30-35 kcal/kg/gün kalori alımını karşılayan bir diyet planı önerilir (96). ACOG, günlük kalori ihtiyacının %40’ının karbonhidratlardan sağlanmasını önermekte, kalan kalori miktarının %20’sinin proteinlerden ve %40’ının yağlardan karşılanacak şekilde diyet planlanmasını önermektedir (26). Diyet ile maternal glikoz seviyelerinde 15-20 mg/dL’lik bir azalma beklenir. Diyet uygulanmasındaki primer amaç insüline karşı periferik yanıtı güçlendirmektir. GDM ile obezite arasında belirgin bir ilişki vardır ve GDM tanılı gebelerin %60-80’i obezdir. Obezitenin direk insülin direncine sebep olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda düşük miktardaki kilo kayıplarının bile

glisemik kontrolün sağlanmasında ve diyabetin komplikasyonlarının engellenmesinde katkısı önemlidir. İyi glisemik kontrolün sağlanamadığı gebeliklerde vücutta artan keton cisimlerinin fetusta nörolojik sorunlar meydana getirebileceği ve entelektüel gelişimi etkileyebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Açlıkta meydana gelen ketonemi ile diyabete bağlı hiperglisemiden kaynaklanan ketonemi etkileri arasında fark vardır ve diyabetik gebelerde meydana gelen keton yüksekliğinin fetal etkileri daha risklidir (97,98).

2.1.8.2 Egzersiz

Yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersizin diyabetik erişkinlerdeki etkisini inceleyen çok sayıda randomize kontrollü çalışma olmasına rağmen GDM tanılı gebelerde yapılan çalışmalar az sayıdadır ve küçük gruplarda yapılmış olmaları nedeniyle egzersizin glisemik kontrol üzerindeki etkisini incelemek için veriler yetersizdir ve daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (99). ACOG, gebelikte fiziksel inaktiviteden kaçınılmasını ve düzenli fiziksel aktiviteyi, aerobik ve güçlendirici egzersizler de dahil, önermektedir (26). Gebelikte yapılan düzenli egzersizin, gebelik süresince kilo alımını azalttığı ve GDM gelişme riskine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. GDM tanılı gebelerin egzersiz yapması venöz plazma ve serum glikoz seviyelerini düşürür (100–102).

2.1.8.3 İlaç Tedavisi

İnsülinin transplasental geçişinin olmaması ve fetusa etki etmemesi nedeniyle gebelikte kullanımı tercih edilmektedir. İnsülin tedavisi kan glikoz seviyelerinin regülasyonunda etkili bir ilaçtır ayrıca; maternal kanda bulunan ve makrozomi ile ilişkili olarak değerlendirilen lösin, alanin, serin aminoasitlerinin de artmasını engeller (103). İnsülinler kısa etkili (semilente ve regüler), orta etkili (NPH ve lente) ve uzun etkili (ultralente) olarak sınıflandırılırlar. Postprandiyal glisemik kontrol için kısa etkili insülinler tercih edilir. Uzun etkili insülinler karaciğerde glukoneogenezi etkileyerek etki gösterir ve daha uzun süre etkilerini gösterirler (104). İnsülin tedavisi GDM tanılı kadınlarda açlık kan glikoz seviyelerinin sürekli olarak 95 mg/dL'yi aşması halinde başlanır. ACOG ayrıca bu kritere ek olarak postprandiyal 1. saatte ölçülen kan glikoz seviyelerinin >140 mg/dL olması

veya postprandiyal 2. saatte ölçülen kan glikoz seviyelerinin >120 mg/dL olması halinde de insülin tedavisi başlanmasının düşünülmesini önermektedir (26).

Tablo 2.7: Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri (23)

	İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
HbA1C	<%6-6.5	<%6-6.5
APG ve preprandiyal glikoz	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
PP 1. saat glikoz	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
PP 2. saat glikoz	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

PP: postprandiyal

2.1.8.3.1 İnsülin Tedavi Protokolü

İnsülinin başlangıç dozu kilo ve gestasyonel haftaya göre belirlenir. Kan şekeri takiplerine göre insülin dozu arttırılabilir veya azaltılabilir (105,106).

Tablo 2.8: Gestasyonel Haftaya Göre İnsülin Dozları

Gestasyonel hafta	İnsülin dozu
<18	0,7 IU/kg
18-26	0,8 IU/kg
26-36	0,9 IU/kg
36-40	1 IU/kg

Açlık ve postprandiyal glikoz düzeyleri yüksek olan kadınlar için tercih edilen başlangıç insülin dozu 0,7-1,0 IU/kg olarak önerilir ve insülin dozunun ihtiyaca göre gün içerisinde bölünmesi önerilir ancak; bazı hastalarda hiperglisemi günün belirli saatlerinde izole olarak seyreder. Bu spesifik hiperinsülinemi düzeltmek için insülin dozları ve saatlerinin planlanması hastanın hiperglisemisine odaklanarak yapılmalıdır. Örneğin yalnızca açlık değerleri yüksek olan bir hastada gece NPH insülin gibi orta etkili bir tedavi planlaması yeterli olabilmektedir. İzole postprandiyal yüksekliği olan hastalarda ise öğün öncesinde kısa etkili bir insülin tercih edilmesi kan şekeri regülasyonu için yeterli olabilmektedir. Başlangıç dozundan bağımsız olarak hastanın ihtiyacına göre insülin tedavi planı ve dozları bireyselleştirilir. Uzun – orta etkili insülin tedavisi için gebelerde tercih edilen NPH insülinidir (26). İnsülin glargine ve insülin detemirin de

gebelerde uzun etkili insülin tedavisi olarak tercih edilebileceği de önerilmektedir (107–109). Kısa etkili insülin tercihi ise insülin aspart ve insülin lispro tercih edilir. Her iki insülin de plasentayı geçmez ve etkileri daha hızlı başlar ve bu nedenle postprandiyal hiperglisemiye önlemekte daha etkilidirler ve hipoglisemik atak riski daha azdır (110,111).

2.1.8.3.2 GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetiklerin Yeri

Oral antidiyabetik ilaçlardan metformin ve gliburidin GDM tedavisinde kullanımı gün geçtikçe artmaktadır ancak Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından kullanımları onaylanmamıştır ve ADA günümüzde halen insülin tedavisinin ilk sırada tercih edilmesini önermektedir (112,113).

Gliburid sülfanilüre grubundadır ve metformin ise biguanid grubunda yer almaktadır. Sülfanilüreler insülin sekresyonunu veya etkisini arttırarak etki gösterirlerken, biguanidler insülin direncini azaltarak etki gösterirler. Hem metformin hem de gliburid plasentadan geçer ve doğum sonrasında fetüste tespit edilebilir (114,115). Sıklıkla PKOS tanılı hastalarda kullanılan metforminin ilk trimesterde gerçekleşen abortlar dahil olumsuz gebelik sonuçlarının riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak yeterli kanıt düzeyine sahip değildirler. Yine de ilk trimester sonuna kadar kullanımına devam edilmesini öneren kaynaklar mevcuttur (114). ACOG; insülin tedavisini reddeden gebeler, insülini doğru ve güvenli bir şekilde uygulayamayacağının düşünüldüğü gebeler ve insülin tedavisini maddi olarak karşılayamayacak olan gebeler için metformin tedavisinin makul bir alternatif tedavi seçeneği olduğunu söylemektedir (26).

2.1.8.4 İntrapartum Maternal Glisemik Kontrol

Travay süresince ve doğum esnasında maternal kan glikoz düzeyinin normal aralıkta tutulması hedeflenmelidir. Maternal hipergliseminin yeni doğan üzerinde olumsuz sonuçlara sebep olacağı bilinmektedir. Maternal hiperglisemi yeni doğanda hipoglisemi ve perinatal asfiksi ile ilişkili olarak bulunmuştur (62,116). Diyabetik annelerin bebeklerinde antenatal dönemde hiperglisemiye olan maruziyet nedeniyle artmış bir insülin cevap vardır. Travay esnasında iyi glisemik kontrol sağlanamazsa yeni doğanda

neonatal hipoglisemi, serebral hasar, nöbet gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (117,118). Travayda kan şekeri takibinin saatlik yapılması önerilmektedir ve maternal kan glikoz düzeyinin 70-120 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir. Artık günümüzde önerilmese de ülkemizde de halen travay esnasında gebelerin oral alımı genellikle kapatılmaktadır veya rejimleri kısıtlanmaktadır. Bu durumun maternal hiperglisemiye yol açması beklenmez; ancak travayda maternal hiperglisemi saptanması halinde nötralize mayi ile iv tedavi yapılması önerilmektedir. Doğum sonrası plasentanın ayrılmasından sonra maternal glikoz metabolizmasının genellikle normale döndüğü görülür (119).

2.1.8.5 Doğum Zamanlaması

Diyabet ile komplike gebeliklerde doğum zamanlaması tartışmalı bir konudur. Bu konu üzerine yapılmış çalışma sayısı yetersizliği nedeniyle net bir görüş yoktur. İnsülin tedavisi almakta olan GDM tanılı gebelerde yapılmış iki çalışmaya göre 38-39. haftalarda doğum indüksiyonu yapılmasının sezaryen oranlarını arttırmayacağı ayrıca; omuz distosisi oranlarında azalma olacağını göstermiştir (138, 139). ACOG; diyet ve egzersizle iyi glisemik kontrol sağlanan ve medikal tedavi gerekli olmayan gebelerde (GDMA1) 39. gestasyonel haftadan önce doğumu önermemektedir. 40+6 gebelik haftasına kadar ekspektan yaklaşımın uygun olacağını önermektedir. Medikal tedavi ile iyi glisemik kontrolün sağlandığı gebelerde (GDMA2) doğumun 39. gebelik haftasından sonra ve 39+6 gebelik haftasına kadar gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Tahmini fetal ağırlığın 4500 gr ve üzeri olması öngörülen gebelerde planlanmış sezaryen doğumun avantajları ve dezavantajları konusunda hasta bilgilendirilmelidir (26).

2.1.8.6 GDM Tanılı Hastalarda Postpartum Takip

GDM tanılı gebelerin hayat boyu tip 2 DM geliştirme riskleri, GDM tanılı olmayan hastalara göre 7 kat artmıştır (120). ACOG, postpartum dönemde 4-12 haftalar arasında GDM tanılı annelerde, APG seviyelerinin ölçülmesini ve 75 gr OGTT yapılmasını önermiştir (26). Postpartum takiplerde ne sıklıkla OGTT tekrarı gerekliliği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. ADA ve ACOG, 3 yılda bir testin tekrarlanması önermektedir (26,113).

2.2 GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK), gebelikte 2. trimester sonu ve 3. trimesterde başlayan, başka nedenlerle açıklaması yapılamayan kaşıntı, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve/veya serum safra asit seviyelerinde yükseklik ile karakterize, doğumun gerçekleşmesi sonrası hem klinik hem de biyokimyasal düzelme ile tanı konulan gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır (121). Avuç içinden ve ayak tabanlarından başlayarak bütün vücuda yayılan tipik kaşıntı hastalığın temel klinik bulgusudur. Kaşıntı semptomuna, açlık serum safra asit seviyelerinin 10 µmol/L üzerinde tespit edilmesi, serum transaminaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde yükseklik eşlik eder. İzlenen klinik ve laboratuvar bulgularının doğum sonrası dört hafta içerisinde tamamının iyileşmesi de klinik olarak tanınmasında yardımcıdır (122).

Gebeliklerde %3 oranında karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Gebelikte izlenen karaciğer hastalıkları asemptomatik seyredebilir veya maternal ve fetal ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilecek şekilde ciddi karaciğer hastalıklarına sebebiyet verecek şekilde geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir (122).

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları üç grupta incelenir.

1) *Gebeliğe Spesifik Karaciğer Hastalıkları:* GİK, hiperemesis gravidarum (HEG), preeklampsi; hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombosit düşüklüğü ile seyreden HELLP Sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri.

2) *Gebelikten Önce Mevcut Olan Karaciğer Hastalıkları:* Kronik Viral Hepatitler, Siroz, Otoimmün Hepatit, Wilson Hastalığı, Özefagus Varisleri

3) *Gebelikte Gelişebilecek Karaciğer Hastalıkları:* Budd-Chiari Sendromu, Akut Viral Hepatit, İlaç İlişkili Hepatotoksisite, Kolelitiazis

Gebelikte izlenen karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) bozuklukların en sık rastlanan sebebi gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarıdır. Gebeliğe özgü olan karaciğer hastalıkları sıklıkla gebeliğin belirli dönemlerinde karşımıza çıkar ve daha spesifik bulgular verirken, gebeliğe özgü olmayan karaciğer hastalıkları gebeliğin herhangi bir haftasında karşımıza çıkabilmektedir. Gebelikten önce tanı almamış durumlar ise gebelik sırasında klinik tabloları

değişiklikler göstererek karşımıza çıkabilir. Gebelik döneminde ayrıca tanısal değerlendirme de hastaya spesifik olarak uyarlanmalıdır. Örneğin batın değerlendirilmesi uterus boyutları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (123). Tanı konulurken radyolojik görüntülemeler fetüsün varlığı da dikkate alınarak yapılmalıdır. Ayırıcı tanılar değerlendirilirken KCFT bozukluğu yapabilecek Sitomegalovirüs, Epstein Barr Virüs, Hepatobiliyer trakt tümörleri gibi kaşıntıya sebep olabilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır (124,125).

GİK, gebeliğe spesifik ve gebeliğin en sık rastlanan karaciğer hastalığıdır ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Takip eden gebeliklerde sıklıkla tekrarlaması, postpartum dönemde bulguların ve laboratuvar değerlerinin gerileyerek düzelmesi, etnik ve coğrafik farklılıklar göstermesi, neden olduğu maternal ve fetal komplikasyonlar ve bu durumların yönetilmesindeki zorluklar nedeniyle komplike; safra yollarını tutmasıyla karakterize bir karaciğer hastalığıdır. Doğum sonrasında klinik bulguların ve laboratuvar değerlerinin gerileyerek normale dönmesi tanıyı doğrulamada gereklidir (126,127).

GİK etiyolojisi günümüzde hala net olarak anlaşılamamıştır ancak; bazı kişilerin üreme hormonları ve bu hormonların metabolitlerinin kolestatik etkilere sebebiyet vermesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Fetal komplikasyonların gelişmesinde etkili olan mekanizmalar da günümüzde halen aydınlığa kavuşturulamamıştır (128).

Laboratuvar bulguları başlangıç döneminde normal seyredip hastalığın devamında yükselebilmektedir. Kaşıntı biyokimyasal bulgulardan birkaç hafta önce karşımıza çıkabilir. Hastaların yaklaşık %10 kadarında sarılık izlenebilir.

Tanıda histopatolojinin yeri yoktur. Karaciğer ve safra yolları görüntülemelerinde anatomi ve hepatik parankim normal olarak karşımıza çıkar. Açıklanamayan ve persiste eden kaşıntısı olan ancak; laboratuvar bulguları normal gebelerde KCFT haftalık veya iki haftada bir tekrarlanmalıdır (121).

2.2.1 İnsidans ve Epidemiyoloji

GİK coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,01-0,5, Avrupa'da insidans %0,5-1,5 oranlarında görülmekle beraber İskandinav ülkelerinde daha sık rastlanmaktadır. Güney Amerika'da %9,2-15,6, Çin'de %2,3-6 oranlarında görülmektedir. Dünya üzerinde en yüksek insidans ise Şili'de Araucanos Kızılderililerinde saptanmıştır ve insidansı %27,6'dır. Bu grupta 1970 yılından beri sebebi bilinmeyen bir şekilde insidans azalmaktadır ve günümüzde %2'den az olarak görülmektedir (126,129-134).

2.2.2 Risk Faktörleri

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilmiş çoğul gebeliklerde hastalığın görülme insidansı artmıştır. İleri anne yaşı, multiparite, aile öyküsü, önceki gebeliklerde GİK öyküsü, kombine oral kontraseptif kullanımı, Hepatit C seropozitifliği bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır (135).

Geçmiş gebeliklerinde GİK öyküsü olan gebelerde hastalığın tekrarlama oranı %40-60'tır. Çevresel faktörler ve genetik olarak yatkınlık hastalığın etiyolojisinde rol oynamaktadır. Maternal serum bakır seviyelerinde yükseklik, çinko ve selenyum seviyelerinde düşüklük bu duruma örnektir.

2.2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Etiyoloji günümüzde hala net aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlık, hormonal ve çevresel faktörler, reseptör düzeyinde gelişen mutasyonlar ve bu mutasyonların karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri suçlanmaktadır.

2.2.3.1 Çevresel Faktörler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı ülkelerde hastalığın sıklıkla kış aylarında ortaya çıktığını göstermiştir (Şili, Finlandiya gibi.). Bu farklılığın coğrafi ve etnik farklılıkların yanı sıra mevsimsel ve diyetle bağlı faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (136).

2.2.3.2 Çoğul Gebelikler

GİK görülme sıklığı çoğul gebeliklerde artmıştır ve bu durumda genetik yatkınlığın rolü olduğu düşünülmektedir (26,30). Yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla dünyada çoğul gebelik insidansı artmaktadır ve buna bağlı olarak önümüzdeki yıllarda GİK insidansının da benzer oranlarda artış göstereceği düşünülmektedir (137).

2.2.3.3 Hormonal Faktörler

Seks steroid hormon seviyelerindeki değişimler GİK etiolojisinde yer almaktadır. 3. trimesterde artan östrojen ve progesteron düzeyleri ve postpartum dönemde bu hormonların seviyelerinin normale dönmesi ve bununla beraber GİK kliniğinin ve laboratuvar bulgularının da gerilemesi bu teoriyi desteklemektedir (138,139). Östrojenin kolestaz ile ilişkisini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Gebeliğin ikinci yarısında östrojen seviyelerinin maksimum seviyelere yaklaşmasıyla GİK ortaya çıkmaktadır. Bu teoriyi destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda GİK görülme sıklığının artmış olması, yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak erken gebelik döneminde görülen ovaryen hiperstümülasyon sendromu (OHSS) olan hastalarda daha sık görülmesi, çoğul gebeliklerde maternal östrojen düzeylerinin tekil gebeliklere göre daha yüksek olması ve hastalığın çoğul gebeliklerde daha sık rastlanması, doğumu takiben plasentanın vücuttan ayrılmasıyla klinik bulguların hızla düzelmesi östrojen ve GİK arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (137,140,141).

Gebeliğe bağlı olarak progesteron metabolizmasının da değişikliğe uğramasının GİK patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte ekzojen progesteron kullanımının ise GİK riskine olan etkisi net değildir. Gebelikte progesteron kullanımıyla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, GİK sıklığında artış özellikle bildirilmemiştir (139).

2.2.3.4 Genetik Faktörler

Ailesel yatkınlık, birinci derece akrabalarda GİK öyküsü, hastalığın sıklığının arttığı etnik gruplara mensup olma veya hastalığın sık görüldüğü coğrafi bölgelerde bulunma, kromozomal mutasyonlar ve bu mutasyonlar

sonucu genlerin kodladığı karaciğer ile ilişkili transport proteinlerinde meydana gelen disfonksiyon hastalığın genetik predispozisyonunda rol oynamaktadır. Belirli etnik gruplarda ardışık gebeliklerde tekrarlayan hastalığın görülme oranının %60-70'lere varan oranlarda artması da genetik yatkınlığı destekler niteliktedir.

GİK ile ilişkili çeşitli gen mutasyonları gösterilmiştir ve bu mutasyonların şiddetli GİK olgularında rastlanma sıklıklarının arttığı saptanmıştır (128). ABCB4, ABCC2, ATP8B1, ABCB11, NR1HD gibi bazı kanaliküler taşıyıcıları kodlamadan sorumlu genler ve bu genlerin düzenleyicilerinin patogeneizde önemli yeri olduğu gösterilmiştir (139).

18q21-22 kromozomunda bulunan ATP8B1 ile kodlanan ve antifosfolipid taşıyıcısı olarak rol oynayan ATPaz ve Farnesoid X reseptörünün (FXR), 7q21 kromozomunda bulunan ABCB4 ile kodlanan çoklu ilaç direnci proteini 3 (MDR3) ve 2q24 kromozomunda bulunan ABCB11in kodladığı safra tuzu taşıyıcı pompadaki mutasyonların GİK tanılı hastalarda artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7,14,37,40-44).(126,142-148)

Adenozin Trifosfat Bağlayıcı Kaset, alt aile B, üye 4 (ABCB4) geni; MDR3 proteini Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz hastalığının alt tipinde rol oynar (149).

Geniş bir ailenin, gebelikte kolestaz atakları geçiren bazı kadın üyelerinde yapılan bir çalışmada ABCB4 geninde heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Buradan yola çıkarak GİK tanılı hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda da yine heterozigot mutasyonlara rastlanmıştır (150-157).

2.2.4 Safra Asit Metabolizması

Gebelikte metabolik ihtiyacın artması nedeniyle hepatik kapasitede artış gözlenir ve bu da kolesterol metabolizmasında değişikliğe neden olur. Kolesterol metabolizmasının son ürünleri safra asitleridir. Safra asitlerinin sitotoksik etkileri vardır ve bu nedenle vücutta safra asitleri üzerine sıkı bir kontrol vardır. Safra tuzları sağlıklı bireylerde karaciğerden safra kesesine ve intestinal sisteme taşınır. GİK'te bu transport bozulur ve kompensasyon için alternatif bir taşınma yolu gelişerek safra tuzları hepatositlerden kana geçmeye başlar (158).

Safra asiti sentezinden sorumlu enzimlerin biyosentezinden sorumlu organ karaciğerdir. Safra asitleri kolesterol katabolizmasında görev alarak, aşırı kolesterolün atılımında rol oynar. Diyetle alınan kolesterolün, lipidlerin, A,D,E,K gibi yağda çözünen vitaminlerin emiliminde ve diyetle alınan lipidlerin pankreatik enzimler yardımıyla sindirilmesini kolaylaştırmada safra asitleri rol oynar.

Safra asitlerinin sentezi vücutta karmaşık bir yapıda gerçekleşir ve bu sentezde 17 ayrı enzim görev alır. Safra asiti metabolitlerinin çoğu sitotoksiktir ve sentez enzimlerini kodlayan genler tarafından vücutta safra asiti sentezi sıkı kontrol altındadır. Bu genlerdeki kusurlar safra asiti sentezinde ve metabolizmasında hatalara yol açar (159–161).

Kolik asit (KA) ve kenodeoksikolik asit (KDKA) birincil safra asitleridir ve karaciğerde kolesterolden sentezlenerek safra kesesinde depolanmaktadırlar. KA ve KDKA'nın glisin veya taurin ile konjugasyonu sonucunda glikokonjugatlar ve taurokonjugatlar oluşur. Bu konjugasyon reaksiyonları sonucunda safra asitlerinin sitotoksik etkileri azalır ve daha kolay salınabilir hale gelirler. İnsan safrasının ana bileşenini bu konjuge safra asitleri oluşturur.

Vücuda gıda alımıyla beraber safra asitleri ince bağırsağa salgılanır. Bağırsak mikrobiyotası tarafından birincil safra asitleri modifikasyonlara uğratarak ikincil safra asitleri oluşturulur. KA'dan deoksikolik asit (DKA), KDKA'dan litokolik asit (LKA) ve ursodeoksikolik asit (UDKA) üretilir. UDKA, taurin ile konjüge edilerek tauroursodeoksikolik asit (TUDKA) oluşturulur. İleumdan safra asitlerinin %95'i geri emilir ve kalan %5'lik kısmı feçes ile atılır. Bağırsakta enterositlerden safra asitleri emilerek portal vene salınır ve enterohepatik dolaşıma katılmak üzere karaciğere yönlendirilir. %10'luk bir kısım ise enterohepatik dolaşımdan kaçarak sistemik dolaşıma girer (162).

Safra tuzu transport proteini, safra tuzlarını hepatositlerden safra kanaliküllerine salgılar. Fosfolipidlerin kanaliküllere taşınabilmesi için ABCB4 taşıyıcısı gereklidir. ABCB4; MDR3 olarak da bilinir ve P-glikoprotein taşıyıcı ailenin bir üyesidir ayrıca; kolesterolün safraya taşınmasında da rol oynar. MDR3 aracılığıyla fosfatidilkolin safraya salgılanır. Safra asitleriyle miçel oluşturur ve lümen epitelinin safra

asitlerinin sitotoksik ve deterjan etkilerinden korunmasını sağlamakta rol alır. Bu taşıyıcılar ayrı ayrı hepatobiliyer fonksiyonun düzenlenmesinde kritik rol oynar ve taşıyıcıları kodlayan genlerdeki herhangi bir mutasyonun kolestatik hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Transportta gerçekleşen bu kusurlar hepatositler içerisinde toksik seviyelerde safra tuzu birikimine sebep olarak karaciğer yetmezliğine yol açabilir (159–161,163).

Safra tuzları, fosfolipidler ve kolesterol karışımı safra kanalikülleri aracılığıyla safra kesesine taşınır ve burada konsantre edilerek safrayı oluştururlar. Safra içeriğini %85 su, %67 safra tuzları, %22 fosfolipidler, %4 kolesterol oluşturur. Ayrıca az miktarlarda da olsa elektrolitler, mineraller, bilirubin ve biliverdin pigmentleri de safra içeriğinin yapısına katılır.

Safra içerisindeki safra tuzunun primer rolü kolesterolün çözünmesini sağlayarak kolesterol kristalleşmesini ve kolesterol taşı yani safra taşlarının oluşumunu engellemektir (161,164–167).

Konjuge safra asitlerinden özellikle KA ve KDKA'nın açlık serum seviyelerinde yükselmesinin GİK ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu artan safra tuzlarının deride birikmesine sekonder olarak da hastalığın ana bulgularından biri olan kaşıntı gelişmektedir (139,168,169).

2.2.5 GİK ve Laboratuvar Bulguları

2.2.5.1 Maternal Fizyolojik Değişiklikler

Tüm gebe kadınlarda fizyolojik olarak laboratuvar testlerinde bazı değişiklikler gelişir. Her gebede laboratuvar bulguları değerlendirilirken gestasyonel haftaya göre değerlendirme yapılmalıdır. Plazma hacminin artmasına sekonder fizyolojik bir anemi gelişir. Prokoagülan faktörlerde artma, hafif trombositopeni, doğal antikoagülanlarda ve fibrinoliziste azalma, hafif lökositoz ve hiponatremi fizyolojik olup görülmesi beklenen değişikliklerdir (170).

Gebeliğin kendisi vücutta açlık hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterize diyabete benzer bir ortam yaratır (171). Gebelikte karaciğer boyutları değişmez ve serum aminotransferaz ölçümlerinin etkilenmesi beklenmez ancak; plasental sentez nedeniyle serum alkalin fosfataz seviyeleri hafifçe yüksek izlenir.

Gebeliğin sebep olduğu hiperöstrojenemi ve buna bağlı olarak gelişen hafif hiperkoagülopati ve uterus boyutlarının artarak vasküler yapılara yaptığı kompresyona sekonder olarak gelişen vasküler staz nedeniyle gebelikte tromboembolik olay riski artmıştır (172). Gebelikte ortaya çıkan bu hormonal değişiklikler (östrojen, progesteron ve gebelikle ilişkili diğer hormonlarda görülen) ve hormonların seviyelerindeki yükseklikler sitokrom p450 sistemini etkileyerek hepatik metabolizma üzerinde değişikliklere neden olur. Artmış plazma hacmi nedeniyle meydana gelen hemodilüsyon ve hepatik sentezin azalmasıyla serum albümin seviyelerinde azalma görülür. Hemodilüsyon, hipoalbuminemi ve karaciğer metabolizmasındaki hafif bozukluğun etkileriyle gebelikte serum bilirubin seviyeleri çok az değişme eğilimi gösterir (173). Hiperbilirubinemi, konjuge pigmentlerin retansiyonu nedeniyle oluşur ancak; total plazma konsantrasyonları nadiren 4-5 mg/dL'yi aşar. Gebede sarılığın en sık nedeni, toplum ile benzer olarak akut viral hepatitlerdir (174,175).

Gebelikte rastlanan sarılığın ayırıcı tanısında erken dönemde (1. ve 2. trimesterde) ilaca bağlı hepatotoksisite, akut kolesistit, koledokolitiyazis, kolanjit ve safra taşlarına sekonder pankreatit gibi biliyer patolojiler ön planda düşünülmelidir. 3. trimesterde ise GİK, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu gibi durumlar da akla getirilmeli ve dikkatle ayırıcı tanı yapılmalıdır. Son trimesterde sarılığın eşlik etmediği orta seviyede hiperbilirubinemi durumunda akla preeklampsi, eklampsi ve Budd-Chiari Sendromu gelmelidir.

2.2.5.2 GİK Şüphesinde Laboratuvar Yaklaşımı

Serum safra asit düzeyi ve transaminazlar GİK tanısı koyarken değerlendirdiğimiz ana parametrelerdir.

Safra asit düzeyinin sağlıklı bir gebelikte 10 µmol/L'nin altında olması beklenmektedir (176). Serum safra asit seviyelerindeki artış temel laboratuvar bulgusudur ve hastalığa sahip gebelerin %90'dan fazlasında tespit edilir (139,177,178).

Safra asit seviyesi 10 µmol/L altında dahi olsa eğer klinik şüphe yüksekse tetkikin tekrarlanması önerilir. Safra asit seviyelerinin >40 µmol/L olması şiddetli kolestaz olarak tanımlanır. Safra asit seviyelerinin 10-40 µmol/L

arasında olması ise hafif kolestaz olarak tanımlanır. GİK vakalarının yaklaşık %20'sinde şiddetli kolestaz görülmektedir (179).

GİK'te mevcut tek laboratuvar bulgusu serum safra asit seviyelerinin yüksekliği olabilir ve transaminaz yüksekliği tabloya eşlik etmeyebilir ancak; transaminaz seviyelerinde 10 katın üzerinde bir artış saptanırsa viral hepatitler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (139).

Alkalen fosfataz (ALP) plasental kaynaklı gebelikte yükseleceği için; yüksekliği GİK'e spesifik değildir ve tanı için öncelik göstermez.

Total ve direkt bilirubin seviyeleri %25 olguda yüksek izlenebilir ancak; total bilirubin düzeylerinin 6 mg/dL'yi aşması nadiren görülür (142).

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri olguların %30 kadarında yüksek izlenebilir ancak tanıda gerekli değildir

Protrombin zamanı sıklıkla normal seviyelerdedir. Uzamış tespit edilmesi genellikle şiddetli steatoreye sekonder gelişen yağ emilim bozukluğuna bağlı vitamin K eksikliği nedeniyle veya kolestiramin gibi safra asit bağlayıcıların kullanımına bağlı olarak gelişir (180).

Sağlıklı bireylerde KDKA seviyeleri KA seviyelerinden yüksektir. Gebelerde bu oran 1,5'tan azdır. GİK tanılı gebelerde ise KA seviyelerinde belirgin bir yükselme izlenerek KA/KDKA oranı 3 seviyelerine gelebilmektedir (181–183). Artmış KA düzeylerinin ve yüksek KA/KDKA oranının GİK patogenezinde önemli bir yeri vardır. KA/KDKA oranının tanıda kullanılabileceğini savunan klinisyenler vardır ve yapılan çalışmalarda bu oranın; safra asiti seviyeleri ile karşılaştırıldığında, benzer sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (150,154,184).

Glutasyon S-transferaz (GST) hepatoselüler hasarı saptamada diğer KCFT'den daha sensitiftir ve safra asit seviyeleri ile arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. GST; safra asidinden daha önce serumda yükselir ve erken tanıda kullanımını öne süren çalışmalar mevcuttur (185).

2.2.6 Semptomlar

2.2.6.1 Kaşıntı

Kaşıntı gebelikte fizyolojik olabilir ve bu fizyolojik kaşıntı genellikle lokalize ve semptomlarla ilişkisizdir. KCFT’de bozulma izlenmez ve altta yatan bir patoloji yoktur. Şiddetli kaşıntı ile başvuran gebelerde ise ileri değerlendirme gerekli olabilmektedir. Fizik muayenede cilt bulgularının değerlendirilmesi tanıda önem arz etmektedir. Gebeliğe özgü olmayan dermatolojik hastalıklar, gebeliğin herhangi bir döneminde görülebilen; gebeliğe spesifik cilt hastalıklarına sıklıkla 2. ve 3. trimesterde rastlanır.

Gebeliklerin %5’inde gebeliğe spesifik dermatozlara rastlanmaktadır ve gebelik durumu veya konsepsiyon ürünleri ciltte kaşıntıya neden olur (186). Gebeliğe spesifik 5 tane dermatoz belirlenmiştir ve bu dermatozların döküntüleri birbirleriyle benzerlik gösterir.

2.2.6.1.1 Gebeliğe Özgü Dermatozlar

- 1) Pemfigoid Gestasyonalis (PG)
- 2) Gebeliğin Polimorfik Erüpsiyonu (Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy-PUPPP)
- 3) Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu (AEP)
- 4) Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi (GİK)
- 5) Gebeliğin Püstüler Psöriazisi

Gebeliğe özgü dermatozlardan sadece GİK ve PG olumsuz fetal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (186).

GİK hastalarında kaşıntı önemli bir semptomdur ve genellikle hastalar bu şikayet ile başvururlar. Deride biriken safra tuzları kaşıntıya sebep olur. 1-4 hafta sonra vakaların %14-25’inde hafif bir sarılık saptanabilir (187). Kaşıntının başlangıcı ile safra asitleri yüksekliği sonucu tanı konulma zamanı arasında yaklaşık 3 haftalık bir dönem mevcuttur (188). Sadece kaşıntı şikayeti ile UDKA tedavisi başlanması halinde safra asit düzeyleri ve serum transaminaz seviyelerinde bozukluk gelişmeyebilir. Geceleri

şiddetlenen, avuç içi ve ayak tabanlarından başlayan ve tüm vücuda yayılan kaşıntı hastalık için tipiktir (126,142).

Kaşıntıya bağlı ciltte ekskoriasyonlar izlenebilir ancak; ciltte başka spesifik bir bulgu gözlenmez. Kaşıntı uyku bozukluğu yapabilir ve gebelerin günlük aktivitelerini de etkileyerek psikolojik sorunlara neden olabilir. Topikal tedaviler ve antihistaminikler kaşıntıyı rahatlatmada bir miktar faydalı olabilir (188).

2.2.6.2 Diğer Semptomlar

Sağ üst kadran ağrısı, yorgunluk, kırgınlık, bulantı, iştahsızlık, anoreksi, kilo kaybı, insomnia, epigastrik hassasiyet, steatore, kolesistit, idrar renginde koyulaşma izlenebilir. Karaciğer yetmezliğine bağlı bulgular veya ensefalopati gelişmesi halinde ayırıcı tanıda diğer karaciğer hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır (142).

2.2.7 GİK Yönetimi

2.2.7.1 Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Safra Asitleri Takibi

GİK takibi; KCFT ve safra asit düzeyleri ile yapılır. Royal Collage of Obstetrics and Gynecology (RCOG) ve diğer pek çok dernek haftalık KCFT takibi önermektedir. Ayrıca KCFT bozukluğu yapabilecek diğer faktörlerin dışlanması önerilmektedir (179). Bir meta analizde ilerleyen gestasyonel haftayla beraber safra asiti seviyelerinin de düzeylerinin hızla değişebileceği belirtilmiş ve haftalık takip savunulmuştur (189).

2.2.7.2 Antepartum Fetal İzlem ve Doğum Zamanlaması

Antepartum fetal izlem ve doğum zamanının planlanması tartışmalı konulardan biridir ve günümüzde hala uzlaşma sağlanamamıştır. Antepartum fetal izlemde kullanılan testlerin kolestazın olumsuz fetal sonuçlarını öngörememesi, bu konuda ideal bir strateji geliştirilmesine engel olmuştur. Literatüre bakıldığında, yapılan çalışmalarda kolestaz tanılı hastalarda non-stres testte variabilite azalması, bradikardi ve taşikardi de dahil olmak üzere fetal kalp atım anormallikleri ile fetal ölüm ilişkilendirilememiştir (158). Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) antepartum fetal testleri öneren tek organizasyondur, ancak testin türü,

süresi ve sıklığı henüz tanımlanmamıştır. ACOG ise GİK tanısını antepartum fetal test endikasyonu olarak sınıflamamıştır (190–192).

Genellikle şiddetli GİK, olumsuz fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve yapılan kapsamlı çalışmalarda, hafif GİK'te (safra asiti $<40 \mu\text{mol/L}$) müdahalesiz takip önerilmektedir (193)

$100 \mu\text{mol/L}$ üzerinde safra asiti değerlerinin ölü doğum riskini belirgin ölçüde arttırdığını savunan ve bu riskin 34 ve 36 hafta üzerinde belirgin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (189,194). Bir sistematik derlemede safra asiti seviyeleri $<40 \mu\text{mol/L}$, $40-99 \mu\text{mol/L}$ ve $>100 \mu\text{mol/L}$ olarak gruplandırılmış ve bu gruplarda ölü doğum sıklıkları %0.4, %0.3 ve %6.8 olarak saptanmıştır (195). Doğum haftası öne çekildiğine preterm doğum ve prematüriteye bağlı komplikasyonların riski artarken, ilerleyen doğum haftalarında da fetal ölüm riski artmaktadır ve doğum zamanı planlanırken bu riskler kararı zorlaştırmaktadır (196,197).

2.2.7.3 Doğum Zamanlaması

Şiddetli kolestazda hastalara; $37^{0/7}$ - $37^{6/7}$ gestasyonel haftasında doğum indüksiyonu öneren yayınlar vardır. Bazı çalışmalarda ise safra asit seviyelerinin yan etki ve ani ölümlerle olan ilişkisi nedeniyle safra asit konsantrasyonuna göre doğum haftasının belirlenmesi önerilmektedir.

Safra asit seviyeleri;

- $<40 \mu\text{mol/L}$ ise; $37^{0/7}$ - $38^{6/7}$ haftalar arasında,
- $40-99 \mu\text{mol/L}$ ise; $36^{0/7}$ - $37^{0/7}$ haftalar arasında,
- $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ise; $36^{0/7}$ hafta sonrasında doğum önerilmektedir (146,198–200).

SMFM önerisine göre safra asit seviyeleri $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ise $36^{0/7}$ hafta sonrasında, safra asit seviyeleri $<100 \mu\text{mol/L}$ ise $36^{0/7}$ - $39^{0/7}$ gestasyonel haftalar arasında doğum planlanması önerilmektedir (201).

Tedaviye yanıtızsız pruritus, KCFT'de kötüleşme (tedaviye rağmen), önceki gebeliklerde 36. gestasyonel hafta öncesinde GİK ile ilişkili olarak fetal ölüm öyküsü olan hastalara 36. haftadan önce doğum planlaması yapılabilir.

2.2.8 Fetal ve Prenatal Etkiler

Olumsuz fetal sonuçlardan ve fetal mortaliteden; maternal serumdaki safra asitlerinin plasentayı geçerek fetüste ve amniyotik mayide birikmesi sorumlu tutulmaktadır (139,202,203). Mekonyum boyalı amniyotik mayii, spontan ve iyatrojenik preterm eylem, fetal distres, RDS ve intrauterin fetal ölüm olumsuz perinatal sonuçlar ve fetal komplikasyonlar içerisinde en önemlileridir (189,204). Safra asit seviyelerinin 100 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşması fetal ölüm riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu durumdan; maternal serumdaki artmış safra asit seviyelerinin fetal kardiyomiyositleri etkileyerek fetal aritmeye neden olması sorumludur ve yine bu durum ani intrauterin fetal kayıp insidansının artışını açıklayabilir (198,205). Safra asitleri doz bağımlı olarak kardiyak miyositlerde atım hızını azaltır ve hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır, fetal ekokardiyografide uzamış PR intervali bildirilmiştir (206,207).

Fetal distres, asfiksi ve fetal ölümün ortaya çıkışını açıkladığı düşünülen bir diğer hipotez de safra asitlerinin plasental koryonik venlerde neden olduğu vazokonstrüksiyondur (208).

Ayrıca GİK'e eşlik eden GDM, preeklampsi, vb. maternal komplikasyonlar da fetal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (209,210).

Uterusta miyometriyumda bulunan oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunun ve sensitivitesinin, safra asitleri ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. GİK'te görülen spontan preterm doğumlardan bu mekanizmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (189,211,212). GİK'in fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidroamnios riskinde artışa sebep olmadığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (139).

2.2.9 Medikal Tedavi

GİK tedavisinde amaç hastanın konforunu bozan maternal semptomları gidermek, serum safra asit seviyelerini düşürmek ve perinatal mortalite ve morbidite riskini düşürmektir. Tedavide hedef safra asit metabolizmasıdır ve direk veya indirek etkilerle safra asit düzeylerinde azalma sağlamaktır. Semptomların hafifletilmesi için de antihistaminik tedavi ve topikal kremler de ana tedaviye eklenebilmektedir (168).

GİK tedavisinde medikal tedavi seçenekleri oldukça fazladır. Bunlar; UDKA, kolestiramin, S-Adenozilmetiyonin, rifampisin, deksametazon, aktif kömür, guar sakızı, antihistaminik türevi olan setrizindir.

2.2.9.1 Kolestiramin

Anyon değiştirici bir reçinedir ve vücutta safra asitlerini bağlayarak, bağırsaklarda ileumdan emiliminde azalma sağlamakta, safra asit ve tuzlarının feçes yoluyla atılımı sağlamaktadır ancak yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K vitaminlerinin de emilimini azaltmaktadır. Distansiyon, dispeptik yakınmalar, diyare, malabsorbsiyon, steatore ve ağızda metalik tat bilinen yan etkilerindendir. Başlangıç dozu 2-4 gr'dır ve oral olarak alınır, semptomların seviyesine göre günlük maksimum doz 16 gr olacak şekilde ayarlanabilir. Artan dozlarda yan etkiler de daha belirgin olmaktadır (213). Fetal koagülopati, intrakraniyal kanama ve ölü doğumlar kolestiramin tedavisinin sebep olduğu K vitamini eksikliğine sekonder görülebilir (214,215).

2.2.9.2 Ursodeoksikolik Asit

UDKA terapötik özellikleri barındırması sebebiyle diğer sekonder safra asitlerinden ayrılır. Sitoprotektif özelliğinin yanında anti-inflamatuar özelliği de vardır ve bu anti-inflamatuar özellik hepatositler ve kolanjiyositler üzerinde belirgindir. Yine hepatositler ve kolanjiyositler üzerinde anti-apoptotik etkileri vardır. İlaça bağlı kolestaz ve kistik fibrozis UDKA'nın tedavide fayda sağlayabileceği hastalıklar arasında yer almaktadır. Yalnızca karaciğer hastalıklarında değil; aynı zamanda inflammatuar süreçlerle seyreden İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları gibi pek çok inflammatuar patolojinin tedavisinde fayda sağlayabileceğini gösteren çalışmalar vardır (216).

UDKA; GİK tedavisi seçiminde ilk seçenek tedavidir ve monoterapi olarak uygulanabilir. Diğer safra asitlerinin bağırsaklardan emilimini inhibe eder ve hepatositlerin ekstratuar fonksiyonunu çoğaltır. Uzun süreli tedavide, aktif geri dönüşüme uğrayarak karaciğer ve safrada yoğunluğu artar. Ekjozen olarak verilen UDKA'nın enterohepatik dolaşım sebebiyle klerensi düşüktür. UDKA vücutta sekonder bir safra asidiyken, ekjozen olarak

alındığında vücuttaki safra asit dağılımını değiştirir ve dolaşımdaki ve safradaki primer safra asidi olarak bulunur. Endojen UDKA safra asit depolarının %3'ünü oluşturmaktayken, ekzojen alındığında bu oran %50'ye yükselebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sadece maternal serumda değil, amniyotik sıvıda ve kordon kanında da bakıldığında safra asit seviyelerinde düşüklüğe yol açtığı gözlenmiştir (158). UDKA tedavisinin serum safra asit seviyelerinde ve transaminaz seviyelerinde azalmaya neden olduğu; maternal kaşıntıda azalma sağladığı ve ayrıca olumsuz perinatal sonuçlarda (preterm eylem, fetal distres, RDS ve yeni doğan yoğun bakım ünitesi yatışlarında) azalma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (217).

UDKA kullanımı ile kaşıntıda 1-2 hafta içerisinde azalma, laboratuvar bulgularında ise 3-4 hafta içerisinde düzelme görülür. Bulguların gerilememesi doz ayarlanması gerekliliğinin olduğunu gösterir (218-220).

RCOG tedavide doz önerisi belirtmemiştir. The American College of Gastroenterology (ACG) ve SMFM başlangıç dozunu 10-15 mg/kg/gün olarak önermektedir ve 21 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir (179,190).

Tablo 2.9: UDKA Etki Mekanizmaları (221)

Udka Etki Mekanizmaları
- Toksik endojen safra asitleri ile yer değiştirir. - Sitoprotektif etkisi vardır. - Hücre membranının korunması ve stabilizasyonunu sağlar - Antiapoptotik etki - İmmünmodülatör etki - Safra kanal epiteli ve hepatositlerden safra salgılamasının stimüle edilmesi - Ekzositozun stimülasyonu ve kanaliküler membran taşıyıcılarının yerleştirilmesi - Hepatobiliyer transport sistemlerinde defektif gen ekspresyonunun stimülasyonu.

2.2.9.3 S-Adenozil Metiyonin (SAM)

SAM bir metil vericisi olarak vücutta görev yapar. Hepatositlerde plazma membranlarının bileşiminde ve akışkanlığında görev almaktadır. Hormon metabolitlerini metiller ve safra atılımını artırır (142).

2.2.9.4 Deksametazon

Deksametazon estriolü azaltma etkisine sahip olması nedeniyle GİK tedavisinde kullanımının faydası araştırılmıştır. Laboratuvar değerlerinde ve semptomlarda iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar vardır (222). Ancak çelişkili çalışmalar da literatürde mevcuttur (223). Antenatal dönemde uzun süreli kortikosteroid tedavisinin maternal ve fetal etkiler göz önünde bulundurulduğunda ilk tercih tedavi seçeneği olarak kullanımı önerilmemektedir.

2.2.9.5 Rifampisin

Tüberküloz tedavisinde kullanılan makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. RNA sentezini inhibe etmesinin yanı sıra detoksifikasyon ve hepatobiliyer sürece aracı olan, Pregnane X Reseptörünün (PXR) agonistidir. Ayrıca primer biliyer siroz tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmasını destekleyen yayınlar mevcuttur. UDKA tedavisine yanıtız olgularda, tedaviye rifampisin eklenmesiyle safra asit seviyelerinde azalma ve semptomlarda iyileşme gösterildiğini belirten çalışmalar vardır (121,158,224).

2.2.10 GİK ve GDM ilişkisi

Literatürde; GİK tanılı hastalarda GDM görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1,3,4,225). Mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte GİK gelişmesinde çevresel, endokrin ve genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Normal gebeliğin hafif kolestatik olduğunu gösteren veriler de mevcuttur. İlgili hepatik metabolik yollaklarda, normal gebelikte görülen değişikliklerin varlığında yeterli safra asidi homeostazını sağlayamayan kadınlarda GİK oluşması muhtemel olarak düşünülmektedir.

Primer safra asidi reseptörü farnesoid X reseptörünün (FXR) normal glikoz homeostazını ve ayrıca kolesterol metabolizmasında yer alan yollakları etkilediğinin bildirildiği ve safra asidi, kolesterol ve glikoz homeostazı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. FXR karaciğer, bağırsak ve yağ dokusunda bulunur ve normal safra, glikoz ve lipid metabolizmasında bütünleyici bir rol oynamaktadır. GİK ile ilişkili sülfatlı progesteron metabolitlerinin FXR fonksiyonunu antagonize ettiği

gösterilmiştir ve GİK tanılı annelerde bu metabolitlerin artışından dolayı FXR aktivitesindeki bozulmanın patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir (4)

FXR'nin primer safra asitleri, KA ve KDKA ile tokluk etkileşiminin, glukoneogeneze yer alan anahtar enzimlerin ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (226,227). Safra asitlerinin FXR aracılı yollar ile hepatik glikoz üretimini azaltmalarına ek olarak, ayrıca β hücre insülin sekresyonunu artırdıkları ve ayrıca insüline bağımlı glikoz alım taşıyıcısı GLUT 4'ün gen ekspresyonunu arttırdıkları bildirilmiştir (228,229). Bu nedenle kolestatik gebelik ile ilişkili azalmış FXR aktivitesinin bozulmuş glikoz toleransını desteklemesi olasıdır (4).

İnce bağırsak seviyesinde, safra tuzlarının enterik safra asidi reseptörü TGR5 ile etkileşime girerek GLP1 salgılanmasını güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu inkretin, pankreas endokrin aktivitesini düzenler, insülini artırır ve glukagon salınımını azaltır (230). GİK'te karaciğerden ince bağırsağa safra tuzlarının akışı muhtemelen azalır ve bu, bu glikoz düşürücü etkiyi azaltabilir (4).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 1 Ocak 2017 - 31 Temmuz 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapmış olan 421 olgu dahil edildi. Hasta bilgilerine retrospektif olarak, hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak ulaşıldı.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde cilt lezyonu olmaksızın başka türlü açıklanamayan yaygın kaşıntısı olan, serum total safra asitleri ≥ 10 $\mu\text{mol/L}$, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri yüksek olan ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip gebeler, gebeliğe bağlı kolestaz olarak kabul edildi. Açlık safra asiti değerleri olmayan hastalar; klinik ve serum aminotransferaz yükseklikleri ile ve bu klinik ve laboratuvar bulgularını açıklayacak başka bir patolojilerinin olmaması ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip olmaları ile gebeliğe bağlı kolestaz olarak kabul edildi.

Gestasyonel diyabetik hastaların tanısı; hastanemize, 24.-28. haftalar arası yapılan 50 gr OGTT testinin ≥ 140 mg/dL olduğu vakaların, 100 gr OGTT testi uygulanarak Carpenter ve Coustan kriterlerine göre tanıya gidilerek iki basamaklı yaklaşımla ya da tek basamaklı yaklaşımla 75 gr OGTT testi uygulanarak ve IADPSG kriterlerine göre değerlendirilerek konuldu.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanılı hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 1 (GİK grubu), GDM tanılı hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 2 (GDM grubu), GİK ve GDM tanılarının birlikte olduğu hastanemizde doğum yapmış olan anneler ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 3(GİK+GDM grubu), hastanemizde

doğum yapmış olan sağlıklı annelerden oluşturulmuş olan kontrol grubu ve bu annelerden doğan yeni doğanlar çalışma grubu 4 (kontrol grubu) olarak kabul edilmiştir.

Çalışma gruplarına dahil olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, demografik özellikleri, epikriz formları, tedavileri ve sonuçları hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

İncelenen veriler arasında; hasta dosya numaraları, maternal yaş, özgeçmiş bilgileri, sigara ve alkol kullanımı, gebeliğin yardımcı üreme teknikleri ile veya spontan gelişimi, maternal boy ve kilo ve vücut kitle indeksleri, gebelikte alınan kilo, gravida, parite ve abortus durumları; gebelikteki fetüs sayısı ve konjenital anomali durumu; doğum yaptıkları tarih ve doğum anındaki gestasyonel yaş; postpartum kanama durumu; doğum şekilleri (normal doğum veya sezaryen), sezaryen nedeninin elektif veya acil olma durumu; yeni doğanların doğum kiloları, cinsiyetleri, 1. ve 5. dk APGAR skorları, yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı, doğum anında canlandırma ihtiyacı, yeni doğan solunum sıkıntısı geliştirme durumları (RDS, TTN), amniyotik mayide mekonyum varlığı, sarılık ve fototerapi öyküleri, neonatal hipoglisemi varlığı, ölü doğum veya neonatal ölüm olup olmadığı verileriyle beraber, incelenen laboratuvar tetkikleri arasında; maternal açlık kan şekeri ve hastanemizde yapılmış olan 50 gr, 100 gr veya 75 gr OGTT sonuçları, tanı anındaki serum açlık safra asiti düzeyleri, tanı anındaki karaciğer fonksiyon testleri, AST, ALT, bilirubin seviyeleri (total, direk ve indirek bilirubin), HbA1C seviyeleri, maternal hepatobiliyer ultrason tetkikleri ve kullanılan ursodeoksikolik asit tedavisi ve tedavi dozları ve insülin tedavisi durumları kayıt altına alınmıştır.

Hepatik disfonksiyona sebep olabilecek hastalığa sahip olanlar (primer biliyer siroz, aktif viral hepatit, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu gibi); prekonsepsiyonel tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus öyküsü; mevcut gebelikte steroid, kalsinörin inhibitörü, beta bloker kullanımı; cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali tanısı; bariatrik cerrahi öyküsü, aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı, dermatolojik hastalık öyküsü olan hastalar; mevcut fetal konjenital veya kromozomal anomali öyküsü olan hastalar ile yapılan ultrason görüntülemelerinde safra

kesesinde tıkalıcı patoloji saptanmış olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.1 VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact Test kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı Kruskal Wallis H testi yapılmış ve post hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 421 hastanın 65'i (%15,4) GİK, 261'i (%62) GDM, 21'i (%5) GİK+GDM grubunda yer almaktadır. Ayrıca kontrol grubu için de 74 (%17,6) kişi belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma Grupları

Çalışma grubu (n=421)	n(%)
GİK	65(15,4)
GDM	261(62)
GİK+GDM	21(5)
Kontrol	74(17,6)

Hastalık tanıları ayrıntılı bir şekilde analiz edildiğinde ise %59,8 oranında GDMA1, %7,1 oranında GDMA2, %9,3 oranında hafif kolestaz, %1,9 oranında ağır kolestaz, %9,3 oranında şiddeti bilinmeyen kolestaz, %4,8 oranında hafif preeklampsi, %3,3 oranında ağır preeklampsi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastalıklar

Değişkenler	n(%)
GDM (n=420)	
Yok	139(33,1)
GDMA1	251(59,8)
GDMA2	30(7,1)
Kolestaz (n=421)	
Yok	335(79,6)
Hafif kolestaz	39(9,3)
Ağır kolestaz	8(1,9)
Şiddeti bilinmeyen	39(9,3)
Preeklampsi (n=421)	
Yok	387(91,9)
Hafif	20(4,8)
Ağır	14(3,3)

Tablo 4.3 ile hastaların demografik özellikleri ve gebelikte aldıkları kilolar gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ortalama yaş $30,78 \pm 5,76$ yıl, boy uzunluğu $160,44 \pm 6,01$ cm, ağırlık $69,8 \pm 15,86$ kg, VKİ $27,1 \pm 5,91$ kg/m² ve gebelikte alınan kilo $11,58 \pm 6,51$ kg'dır.

Tablo 4.3: Demografik Özellikler ve Gebelikte Alınan Kilo

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan(IQR)
Yaş (yıl)	421	$30,78 \pm 5,76$	31(27-35)
Boy (cm)	254	$160,44 \pm 6,01$	160(157-165)
Ağırlık (kg)	254	$69,8 \pm 15,86$	66(58-80)
VKİ (kg/m ²)	254	$27,1 \pm 5,91$	26(22,8-31,2)
Gebelikte alınan kilo (kg)	253	$11,58 \pm 6,51$	10(8-15)

Hastaların ortalama gravida sayısı 3 ± 1 , parite sayısı 1 ± 1 ve abortus sayısı 0 ± 1 olarak hesaplanmıştır. Fetüs sayısı 1 olan 407 (%96,7), 2 olan 13 (%3,1) ve 3 olan 1 (%0,2) hasta bulunmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Perinatal Özellikler

Değişkenler (n=421)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Gravida	3 ± 1	2(2-3)
Parite	1 ± 1	1(0-2)
Abortus	0 ± 1	0(0-1)

Hastaların doğum ile ilgili özellikleri incelendiğinde doğum şeklinin %32,8 oranında NSD, %29,9 oranında elektif CS ve %37,3 oranında acil CS olduğu gözlenmiştir. Doğum haftası 34'ün altında olan 18(%4,3), 34-36 arasında olan 23 (%5,5) ve 36 haftanın üzerinde olan 380 (%90,3) hasta bulunmaktadır. 397 hastanın (%94,3) postpartum kanaması olmamış iken 20 hastada (%4,8) hastada hafif, 4 hastada (%1) ise ağır postpartum kanama olmuştur (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5: Doğum ile İlgili Özellikler

Değişkenler (n=421)	n(%)
Doğum şekli	
NSD	138(32,8)
Elektif CS	126(29,9)
Acil CS	157(37,3)
Doğum haftası	
<34 hafta	18(4,3)
34-36 hafta	23(5,5)
>36 hafta	380(90,3)
Postpartum kanama	
Yok	397(94,3)
Hafif	20(4,8)
Ağır	4(1)

Tablo 4.6'da bebekler ile ilgili özellikler sunulmuştur. Yapılan analizlere göre bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3251(2823-3575) gram, 1. dakika APGAR skorları 8(7-9), 5. dakika APGAR skorları 10(9-10), yeni doğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatış oranları %25,2, RDS oranları %3,7, TTN oranları %6,4, mekonyumlu doğum oranları %3, sarılık oranları %23,6, fototerapi oranları %14,9, canlandırma ihtiyacı oranları %12,8, hipoglisemi oranları %6, ölü doğum oranları ve neonatal ölüm oranları ise 0'dır.

Tablo 4.6: Yeni Doğan ile İlgili Özellikler

Değişkenler	n	n(%)
Doğum ağırlığı (gram), Medyan(IQR)	436	3251(2823-3575)
APGAR 1, Medyan(IQR)	434	8(7-9)
APGAR 5, Medyan(IQR)	434	10(9-10)
YDYBÜ yatışı	436	110(25,2)
RDS	436	16(3,7)
TTN	436	28(6,4)
Mekonyum	436	13(3)
Sarılık	436	103(23,6)
Fototerapi	436	65(14,9)
Canlandırma ihtiyacı	436	56(12,8)
Hipoglisemi	436	26(6)
Ölü doğum	436	0(0)
Neonatal ölüm	436	0(0)

Önceki gebeliğinde GDM tanısı olan hasta oranı %8,6'dır. Önceki gebelikte kolestaz öyküsü olan hasta oranı %1,4 ve hepatit öyküsü olan hasta oranı %12'dir. Hepatit öyküsü olan 12 hastanın 8'i HbsAg pozitif iken 4'ü HCV pozitifdir. Hipertansif hastalık öyküsü bulunan 35 hasta bulunmaktadır ve

bunların 29'u GHT, 5'i preeklampsi öyküsü ve 1'i kronik HT'dur. Sigara kullanan 39, kullanmayan 377 hasta bulunmaktadır. 39 hastanın 29'u günde 1-9 adet, 10'u günde 10 adetten fazla sigara kullanmaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Özgeçmiş ve Sigara Kullanımı

Değişkenler (n=421)	n(%)
Önceki gebelikte GDM öyküsü	
Yok	385(91,4)
GDM	36(8,6)
Önceki gebelikte kolestaz öyküsü	
Yok	415(98,6)
Var	6(1,4)
Hepatit	
Yok	409(97,1)
HbSAg+	8(1,9)
HCV+	4(1)
Hipertansif hastalık	
Yok	386(91,7)
Preeklampsi öyküsü	5(1,2)
GHT	29(6,9)
Kronik HT	1(0,2)
Sigara (n=416)	
Yok	377(90,6)
1-9 adet/gün	29(7)
>10 adet/gün	10(2,4)

Yardımcı üreme teknikleri 405 hastada kullanılmamıştır. IVF uygulanan 11 (%2,6) hasta var iken 1 hastada IUI, 1 hastada ise ovum donasyonu yapılmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Yardımcı Üreme Teknikleri

Değişkenler (n=418)	n(%)
Yardımcı üreme teknikleri	
Yok	405(96,9)
IVF	11(2,6)
IUI	1(0,2)
Ovum donasyonu	1(0,2)

Tablo 4.18'de hastaların şeker yükleme testi yaptırma durumları gösterilmiştir. Şeker yükleme testi yaptırmayan hasta sayısı 66'dır (%15,7). 50 gr OGTT ile şeker yükleme testi yaptıranların oranı %5,5, 100 gr OGTT ile şeker yükleme testi yaptıranların oranı %1, 75 gr OGTT ile şeker yükleme testi

yaptıranların oranı %73,6, 50 gr OGTT sonrası 100 gr OGTT ile şeker yükleme testi yaptıranların oranı ise %4,3'tür.

Tablo 4.9: Şeker Yükleme Testi Yaptırma Durumu

Değişkenler (n=421)	n(%)
Şeker yükleme testi	
Yaptırmamış	66(15,7)
50 gr OGTT	23(5,5)
100 gr OGTT	4(1)
75 gr OGTT	310(73,6)
50 gr OGTT sonrası 100 gr OGTT	18(4,3)

Hastaların ortalama açlık kan şekeri değerleri $88,61 \pm 15,88$ olarak hesaplanmıştır. Şeker yükleme testlerinin ortalama sonuçları ise şu şekildedir; 50 gr $136,76 \pm 34,79$, 100 gram 0. Saat $91,77 \pm 37,04$, 100 gram 1. Saat $180,48 \pm 27,6$, 100 gram 2. Saat $151,95 \pm 29,92$, 100 gram 3. Saat $131,81 \pm 31,91$, 75 gram 0. Saat $88,56 \pm 14,7$, 75 gram 1. Saat $167,38 \pm 37,85$, 75 gram 2. Saat $133,54 \pm 33,44$ (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: AKŞ ve Şeker Yükleme Testi Sonuçları

Değişkenler	n	Ort$\pm$SS	Medyan(IQR)
Açlık kan şekeri	421	$88,61 \pm 15,88$	88(78-96)
50 gram	41	$136,76 \pm 34,79$	140(107-171)
100 gram 0	22	$91,77 \pm 37,04$	85,5(71-99)
100 gram 1	21	$180,48 \pm 27,6$	184(162-198)
100 gram 2	21	$151,95 \pm 29,92$	158(127-164)
100 gram 3	21	$131,81 \pm 31,91$	137(113-147)
75 gram 0	309	$88,56 \pm 14,7$	90(78-96)
75 gram 1	302	$167,38 \pm 37,85$	173,5(137-194)
75 gram 2	299	$133,54 \pm 33,44$	129(110-156)

Klinik özellikler incelendiğinde hastaların %20'sinde kaşıntı olduğu gözlenmiştir. Açlık safra asiti 10'un altında olan 2 (%0,5), 10-40 arasında olan 40 (9,6), 40'ın üzerinde olan 8 (%1,9) hasta bulunmaktadır. Açlık safra asiti ortanca değeri $15,57(12-28)$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Kaşıntı ve Açlık Safra Asiti

Değişkenler	n(%)
Kaşıntı (n=421)	
Yok	337(80)
Var	84(20)
Açlık safra asiti (n=415)	
Yok	365(88)
<10	2(0,5)
10-40	40(9,6)
>40	8(1,9)
Açlık safra asiti değeri (n=50), Medyan(IQR)	15,57(12-28)

Laboratuvar parametreleri Tablo 4.12 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre ortalama AST değeri $35 \pm 43,84$, ALT değeri $42,96 \pm 101,19$, total bilürubin değeri $0,78 \pm 3,31$, direkt bilürubin değeri $0,26 \pm 0,55$, indirekt bilürubin değeri $0,32 \pm 1,09$, HbA1c değeri $5,48 \pm 0,68$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.12: Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	n	Ort $\pm$ SS	Medyan(IQR)
AST	420	$35 \pm 43,84$	21(16-31)
ALT	421	$42,96 \pm 101,19$	13(9-24)
Total bilürubin	421	$0,78 \pm 3,31$	0,4(0,29-0,6)
Direkt bilürubin	421	$0,26 \pm 0,55$	0,16(0,11-0,27)
İndirekt bilürubin	421	$0,32 \pm 1,09$	0,23(0,15-0,32)
HbA1c	421	$5,48 \pm 0,68$	5,4(5,1-5,8)

UDCA tedavisi alan hastaların oranı %17,3'tür (n=73). UDCA dozu 500 mg olan 13, 750 mg olan 35, 1000 mg olan 16 ve 1500 mg olan 9 hasta bulunmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Tedavi

Değişkenler (n=421)	n(%)
UDCA	
Yok	348(82,7)
Var	73(17,3)
UDCA dozu (mg/gün)	
0	348(82,7)
500	13(3,1)
750	35(8,3)
1000	16(3,8)
1500	9(2,1)

Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı, ağırlık ve VKİ değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu anlaşılmıştır ($p<0,001$). Farkın kaynaklandığı grupları belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ve yaş için farkın GİK grubu ile GDM grubu ($p=0,005$) ve GİK grubu ile kontrol grubu ($p<0,001$) arasında olduğu anlaşılmıştır. GİK grubundaki hastaların ortalama yaş değerleri GDM grubundaki ve kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ağırlık için farkın GİK grubu ile GDM grubu ($p<0,001$) ve GDM grubu ile kontrol grubu ($p=0,009$) arasında olduğu anlaşılmıştır. GDM grubundaki hastaların ortalama ağırlıkları GİK ve kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. VKİ için de farkın GİK grubu ile GDM grubu ($p<0,001$) ve GDM grubu ile kontrol grubu ($p=0,001$) arasında olduğu anlaşılmıştır. GDM grubundaki hastaların ortalama VKİ değerleri GİK ve kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Boy uzunluğu ve gebelikte alınan kilo gruplar arasında farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Çalışma Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Gebelikte Alınan Kilo

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Yaş (yıl)	28(24-31)	32(27-36)	30(26-36)	31,5(28-35)	<0,001
Boy (cm)	160(157,5-162,5)	160(156-165)	160(157-165)	160(157-165)	0,606
Ağırlık (kg)	57,5(52,5-66,5)	70(61-84)	67,5(59-78)	60(55-75)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	22,6(20,1-26,3)	27,3(24,1-32,5)	24,75(23,1-31,1)	23,7(21,1-27,5)	<0,001
Gebelikte alınan kilo (kg)	10(8-15)	11(8-15)	7(4-12)	10(9-15)	0,129

Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.
Sonuçlar Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

Gravida ($p=0,009$) ve parite ($p=0,002$) sayıları da gruplar arasında farklı bulunmuştur. Gravida sayısı GİK grubunda GDM ($p=0,011$) ve kontrol ($p=0,028$) gruplarından daha düşük bulunmuştur. Parite sayısı da GİK grubunda GDM ($p=0,006$) ve kontrol ($p=0,002$) gruplarından daha düşük bulunmuştur. Abortus sayısı gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Çalışma Gruplarına Göre Perinatal Özellikler

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Gravida	2(1-3)	2(2-3)	2(1-3)	3(1-4)	0,009
Parite	0(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	1(0-2)	0,002
Abortus	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0,575

Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.
Sonuçlar Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

NSD oranları GİK grubunda %43,1, GDM grubunda %27,2, GİK+GDM grubunda %52,4 ve kontrol grubunda %37,8'dir. Bu oranlar yapılan ilk analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak yapılan ileri analizlerde farkın ortadan kaybolduğu anlaşılmıştır. Doğum haftası oranları da gruplar arasında farklı bulunmuştur (p=0,013). Yapılan ileri analizlerde GİK+GDM grubunda 34 haftadan küçük doğum oranının %9,5 iken kontrol grubunda %0 olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu ayrıca 36 haftadan büyük doğum haftasının kontrol grubunda (%98,6) GİK (%84,6) ve GİK+GDM grubuna göre (%76,2) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Postpartum kanama oranları gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Çalışma Gruplarına Göre Doğum ile İlgili Özellikler Özellikler

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Doğum şekli					
NSD	28(43,1)	71(27,2)	11(52,4)	28(37,8)	0,027*
Elektif CS	12(18,5)	85(32,6)	5(23,8)	24(32,4)	
Acil CS	25(38,5)	105(40,2)	5(23,8)	22(29,7)	
Doğum haftası					
<34 hafta	4(6,2)a,b	12(4,6)a,b	2(9,5)b	0(0)a	0,013
34-36 hafta	6(9,2)a	13(5)a	3(14,3)a	1(1,4)a	
>36 hafta	55(84,6)a	236(90,4)a,b	16(76,2)a	73(98,6)b	
PPK					
Yok	63(96,9)	243(93,1)	21(100)	70(94,6)	0,682
Hafif	1(1,5)	15(5,7)	0(0)	4(5,4)	
Ağır	1(1,5)	3(1,1)	0(0)	0(0)	

Pearson Ki kare, Fisher's exact test, post hoc Bonferroni.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.
Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

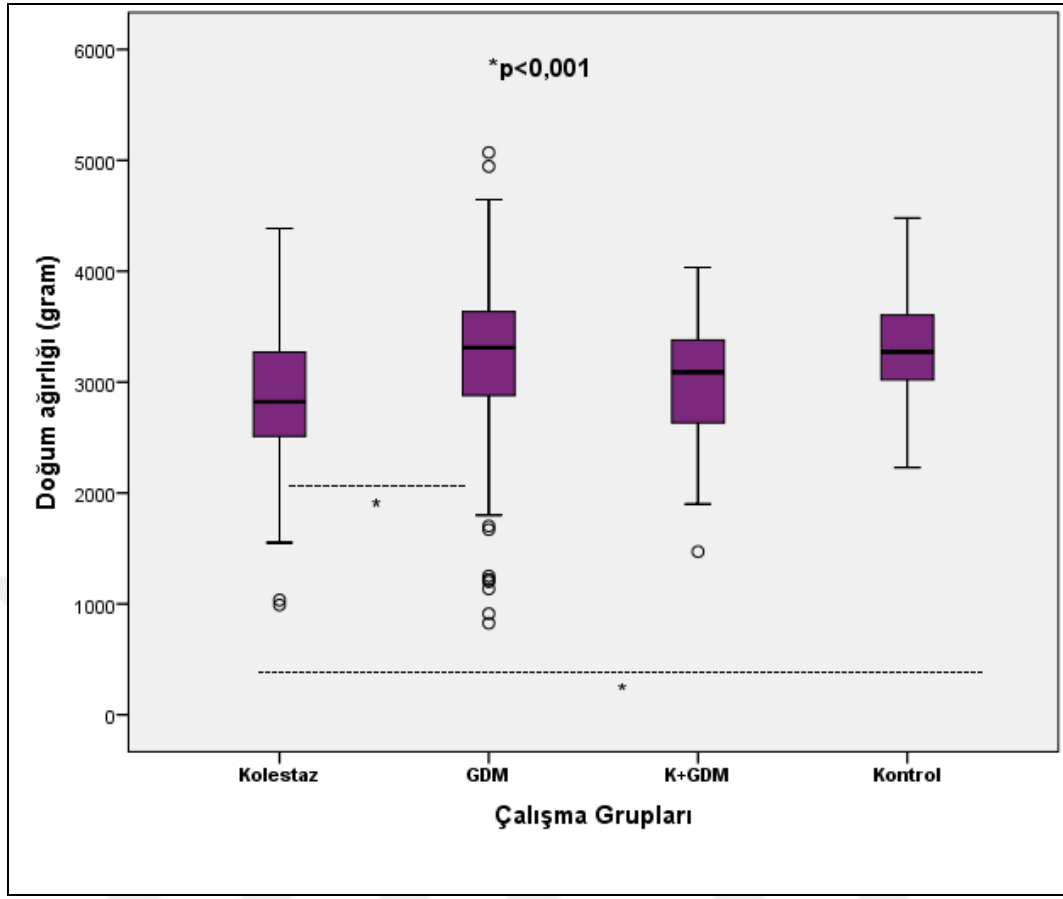
*Fark kayboldu

Bebekler ile ilgili özellikler çalışma gruplarına göre analiz edilmiş ve bulgular tablo 17 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlerde yalnızca doğum ağırlığının gruplar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmesi sonucu GİK grubundaki annelerin bebeklerinin ağırlığının [2823(2510-3270)] GDM [3310(2880-3635)] ve kontrol [3273(3020-3605)] gruplarındaki annelerin bebeklerinin ağırlıklarından anlamlı olarak daha düşük olduğu anlaşılmıştır ($p<0,001$) (Şekil 1). Diğer değişkenler istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılık göstermemektedirler ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Çalışma Gruplarına Göre Bebek ile İlgili Özellikler

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=70)	GDM (n=269)	GİK+GDM (n=23)	Kontrol (n=74)	
Doğum ağırlığı (gram)	2823(2510-3270)	3310(2880-3635)	3090(2570-3385)	3273(3020-3605)	<0,001
APGAR 1	8(7-9)	8(7-9)	8(6-9)	8(7-9)	0,514
APGAR 5	9(9-10)	10(9-10)	9(9-10)	10(9-10)	0,062
YDYBÜ yatışı	21(30)	72(26,8)	7(30,4)	10(13,5)	0,075
RDS	5(7,1)	8(3)	2(8,7)	1(1,4)	0,099
TTN	5(7,1)	19(7,1)	2(8,7)	2(2,7)	0,461
Mekonyum	0(0)	8(3)	0(0)	5(6,8)	0,107
Sarılık	18(25,7)	70(26)	6(26,1)	9(12,2)	0,090
Fototerapi	11(15,7)	45(16,7)	4(17,4)	5(6,8)	0,154
Canlandırma ihtiyacı	13(18,6)	35(13)	2(8,7)	6(8,1)	0,306
Hipoglisemi	3(4,3)	19(7,1)	3(13)	1(1,4)	0,092
Ölü doğum	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	-
Neonatal ölüm	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	-

Pearson Ki kare, Fisher's exact test, Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.
Sonuçlar n(%) ve Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Çalışma Gruplarına Göre Bebek Ağırlıkları

Gebelikten önce GDM, GİK ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde yoktur. GDM grubunda ise %86,6'dır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Önceki gebelikte GİK öyküsü GDM ve kontrol gruplarında yoktur, GİK grubunda %93,8 ve GİK+GDM grubunda %90,5'tir ve bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hipertansif hastalık görülme oranı GDM grubunda (%11,1) kontrol (%0) grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Hepatit görülme ve sigara kullanım oranları ise gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Çalışma Gruplarına Göre Özgeçmiş ve Sigara Kullanımı

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Gebelikten önce GDM					
Yok	65(100)a	226(86,6)b	20(95,2)a,b	74(100)a	<0,001
GDM	0(0)	35(13,4)	1(4,8)	0(0)	
Önceki gebelikte kolestaz öyküsü					
Yok	61(93,8)a,b	261(100)c	19(90,5)b	74(100)a,c	<0,001
Var	4(6,2)	0(0)	2(9,5)	0(0)	
Hepatit					
Yok	64(98,5)	251(96,2)	20(95,2)	74(100)	0,214
Var	1(1,5)	10(3,8)	1(4,8)	0(0)	
Hipertansif hastalık					
Yok	60(92,3)a,b	232(88,9)b	20(95,2)a,b	74(100)a	0,005
Var	5(7,7)	29(11,1)	1(4,8)	0(0)	
Sigara					
Yok	61(95,3)	236(91,5)	19(95)	61(82,4)	0,060
Var	3(4,7)	22(8,5)	1(5)	13(17,6)	

Pearson Ki kare, Fisher's exact test, post hoc Bonferroni.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.
Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Yardımcı üreme teknikleri uygulanma oranları GİK grubunda %6,2, GDM grubunda %3,1, GİK+GDM grubunda %4,8, kontrol grubunda %0 olarak hesaplanmıştır ve bu oranlar istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır (p=0,110) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Çalışma Gruplarına Göre Yardımcı Üreme Teknikleri

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Yardımcı üreme teknikleri					
Yok	60(93,8)	251(96,9)	20(95,2)	74(100)	0,110
Var	4(6,2)	8(3,1)	1(4,8)	0(0)	

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.
Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Açlık kan şekeri ölçümleri ortanca değerleri GİK grubunda 80(72-86), GDM grubunda 93(83-99), GİK+GDM grubunda 112(94-119) ve kontrol grubunda 77,5(72-85) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). İleri analizlerde GİK grubu ile GDM (p<0,001) ve GİK+GDM (p<0,001) grupları; GDM grubu ile GİK+GDM (p=0,026) ve kontrol

($p<0,001$) grupları; GİK+GDM grubu ile de kontrol grubu arasında ($p<0,001$) anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

50 gram şeker yükleme testi ölçümleri ortanca değerleri GİK grubunda 104,5(86-140,5), GDM grubunda 173(150-180), GİK+GDM grubunda 169(154,5-180) ve kontrol grubunda 109,5(96-117) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İleri analizlerde GİK grubu ile GDM ($p=0,001$) ve GİK+GDM ($p=0,039$) grupları; GDM grubu ile kontrol ($p<0,001$) grubu; GİK+GDM grubu ile de kontrol grubu arasında ($p=0,019$) anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

75 gram 0. saat şeker yükleme testi ölçümleri ortanca değerleri GİK grubunda 75(60-77), GDM grubunda 93(83-98), GİK+GDM grubunda 87(83-94) ve kontrol grubunda 78(71-85) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İleri analizlerde farkın GDM ile kontrol grubu arasında olduğu anlaşılmıştır ($p<0,001$).

75 gram 1. saat şeker yükleme testi ölçümleri ortanca değerleri GİK grubunda 123(104-136), GDM grubunda 183(158-199), GİK+GDM grubunda 185(173,5-203,5) ve kontrol grubunda 132,5(109,5-145,5) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İleri analizlerde farkın kontrol grubu ile GDM ($p<0,001$) ve kontrol grubu ile GİK+GDM ($p=0,013$) arasında olduğu anlaşılmıştır.

75 gram 2. saat şeker yükleme testi ölçümleri ortanca değerleri GİK grubunda 83(77-89), GDM grubunda 137(119-161), GİK+GDM grubunda 118(109-144,5) ve kontrol grubunda 107,5(94-120) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İleri analizlerde farkın GDM grubu ile GİK grubu ($p=0,009$) ve GDM grubu ile kontrol grubu ($p<0,001$) arasında olduğu anlaşılmıştır. Diğer ölçümler istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Çalışma Gruplarına Göre AKŞ ve Şeker Yükleme Testi Sonuçları

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Açlık kan şekeri	80(72-86)	93(83-99)	112(94-119)	77,5(72-85)	<0,001
50 gram	104,5(86-140,5)	173(150-180)	169(154,5-180)	109,5(96-117)	<0,001
100 gram 0	66,5(62-71)	87(75-99)	153(68-238)	-	0,248
100 gram 1	127,5(104-151)	184(177-201)	188(188-188)	-	0,092
100 gram 2	104(85-123)	159,5(140-168)	161(161-161)	-	0,158
100 gram 3	97(69-125)	143,5(113-152)	134(134-134)	-	0,334
75 gram 0	75(60-77)	93(83-98)	87(83-94)	78(71-85)	<0,001
75 gram 1	123(104-136)	183(158-199)	185(173,5-203,5)	132,5(109,5-145,5)	<0,001
75 gram 2	83(77-89)	137(119-161)	118(109-144,5)	107,5(94-120)	<0,001

Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.
Sonuçlar Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

Kaşıntı görülme oranı GİK grubundaki hastalarda (%95,4) ve GİK+GDM olan hastalarda (%100), GDM olan (%0,4) hastalara ve kontrol grubuna (%0) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Açlık safra asiti değerleri GİK grubunda 15,93(13,02-33,75), GDM grubunda 6,07(3,99-8,14) ve GİK+GDM grubunda 14,5(11,93-19,79) olarak hesaplanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,039$; Bonferroni düzeltmesi sonrası fark ortadan kalkmıştır) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Çalışma Gruplarına Göre Klinik Özellikler

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
Kaşıntı					
Yok	3(4,6)a	260(99,6)b	0(0)a	74(100)b	<0,001
Var	62(95,4)	1(0,4)	21(100)	0(0)	
Açlık safra asiti değeri	15,93(13,02-33,75)	6,07(3,99-8,14)	14,5(11,93-19,79)	-	0,039*

Pearson Ki kare, Fisher's exact test, Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Sonuçlar n(%) ve Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

*Fark kayboldu.

Laboratuvar parametrelerinin tümü gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı bulunmuş ($p<0,001$) ve farkın kaynaklandığı grupları ayırt etmek için ileri analizler yapılmıştır.

AST, ALT ve direkt bilürubin için GİK grubu ile GDM ve kontrol grupları, GDM grubu ile GİK+GDM grubu, GİK+GDM grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Total bilürubin için GİK grubu ile GDM ve kontrol grupları ($p<0,001$), GDM grubu ile GİK+GDM grubu ($p<0,001$), GİK+GDM grubu ile kontrol grubu ($p=0,001$) arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

İndirekt bilürubin için GİK grubu ile GDM ($p<0,001$) ve kontrol grupları ($p=0,003$) arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir.

HbA1c için GİK grubu ile GDM ($p<0,001$) ve GİK+GDM ($p=0,00$); kontrol grubu ile GDM ($p<0,001$) ve GİK+GDM ($p=0,001$) grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Çalışma Gruplarına Göre Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
AST	67(42-127)	18(15-23)	58(43-92)	21(17-26)	<0,001
ALT	100(51-208)	12(8-16)	95(49-126)	11(8-15)	<0,001
Total bilürubin	0,69(0,54-1,01)	0,36(0,26-0,5)	0,6(0,47-1,1)	0,38(0,28-0,5)	<0,001
Direkt bilürubin	0,4(0,26-0,61)	0,14(0,1-0,2)	0,32(0,18-0,53)	0,15(0,12-0,2)	<0,001
İndirekt bilürubin	0,32(0,25-0,43)	0,21(0,13-0,29)	0,26(0,18-0,4)	0,23(0,15-0,32)	<0,001
HbA1c	5(4,9-5,1)	5,5(5,2-5,8)	5,7(5,3-6,3)	5(4,9-5,25)	<0,001

Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.
Sonuçlar Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

UDCA tedavisi alan hastaların oranları GİK grubunda %84,6, GİK+GDM grubunda %85,7'dir. GDM ve kontrol gruplarında ise UDCA tedavisi alan hasta olmamıştır. GİK ve GİK+GDM olan hastalarda UDCA tedavisi alma oranları ve tedavi dozları GDM ve kontrol gruplarındaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Çalışma Gruplarına Göre Tedavi

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=65)	GDM (n=261)	GİK+GDM (n=21)	Kontrol (n=74)	
UDCA					
Yok	10(15,4) ^a	261(100) ^b	3(14,3) ^a	74(100) ^b	<0,001
Var	55(84,6)	0(0)	18(85,7)	0(0)	
UDCA dozu (mg/gün)					
0	10(15,4) ^a	261(100) ^b	3(14,3) ^a	74(100) ^b	<0,001
500	8(12,3) ^a	0(0) ^b	5(23,8) ^a	0(0) ^b	
750	28(43,1) ^a	0(0) ^b	7(33,3) ^a	0(0) ^b	
1000	13(20) ^a	0(0) ^b	3(14,3) ^a	0(0) ^b	
1500	6(9,2) ^a	0(0) ^b	3(14,3) ^a	0(0) ^b	

Pearson Ki kare, Fisher's exact test.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Sonuçlar n(%) ile gösterilmiştir.

Çalışma gruplarına göre bebeklerin doğum ağırlıkları cinsiyet ve doğum haftasına göre persentil ve z skoru değerleri hesaplanmıştır ve sonuçlar tablo 24 ile gösterilmiştir. Persentil değerleri GİK grubunda 48,5(33-73), GDM grubunda 64(39-83), GİK+GDM grubunda 62(51-89) ve kontrol grubunda 45,5(27-70) olarak hesaplanmıştır ve anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Yapılan ileri analizlerde farkın GDM grubu ile kontrol grubu arasında olduğu anlaşılmıştır ($p=0,008$). Bebeklerin z skorlarına göre yapılan analizlerde de benzer olarak gruplar arasında fark bulunmuştur ($p=0,004$) ve yapılan ileri analizlerde farkın yine GDM grubu ile kontrol grubu arasında olduğu anlaşılmıştır ($p=0,008$). GDM grubundaki bebeklerin z skorları kontrol grubundaki bebeklerin z skorlarından $[0,36(-0,29-0,95)$ ve $-0,12(-0,63-0,52)$; $p=0,008$] anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Persentil veya z skorlarına göre yapılan SGA ve LGA varlıklarının çalışma gruplarına göre anlamlı olarak değişmediği tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Çalışma Gruplarına Göre Bebeklerin Ölçümleri

Değişkenler	Çalışma grupları				p
	GİK (n=70)	GDM (n=269)	GİK+GDM (n=23)	Kontrol (n=74)	
Persentil	48,5(33-73)	64(39-83)	62(51-89)	45,5(27-70)	0,003
LGA					
Yok	63(90)	228(84,8)	18(78,3)	67(90,5)	0,293
Var	7(10)	41(15,2)	5(21,7)	7(9,5)	
SGA					
Yok	67(95,7)	253(94,1)	23(100)	69(93,2)	0,748
Var	3(4,3)	16(5,9)	0(0)	5(6,8)	
Z skoru	-0,04(-0,43-0,63)	0,36(-0,29-0,95)	0,29(0,02-1,22)	-0,12(-0,63-0,52)	0,004
Z skoruna göre					
LGA					
Yok (≥ 2 SD)	68(97,1)	255(94,8)	22(95,7)	72(97,3)	0,768
Var	2(2,9)	14(5,2)	1(4,3)	2(2,7)	
Z skoruna göre					
SGA (≤ -2 SD)					
Yok	69(98,6)	268(99,6)	23(100)	72(97,3)	0,165
Var	1(1,4)	1(0,4)	0(0)	2(2,7)	

Pearson Ki kare, Fisher's exact test, Kruskal Wallis test, post hoc Bonferroni.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Sonuçlar n(%) ve Medyan(IQR) ile gösterilmiştir.

*Fark kayboldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Gebelikte en sık görülen sistemik hastalık GDM'dir ve hastalığın gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Toplumlar arasında farklılıklar göstermekte olup sıklığı %1-14 arasında değişmektedir (26,231). GDM, hem maternal hem de fetal olumsuz sonuçlarla ve komplikasyonlarla ilişkilidir. Tanının erken konulması ve tanı sonrası diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri veya insülin tedavisi ile iyi glisemik kontrolün sağlanması ile çoğu komplikasyon önlenebilmektedir (232). İleri anne yaşı, obezite, önceki gebeliklerde GDM öyküsü, artmış gravida ve parite risk faktörleri arasında sayılabilir (35,232).

GİK, gebeliğe spesifik bir hastalıktır ve gebeliğin en sık izlenen karaciğer hastalığıdır. Hastalık sıklıkla 2. veya 3. trimesterde başlar ve tipik kaşıntı hastalığın sıklıkla ilk bulgusudur. Bu kaşıntıya eşlik eden KCFT yüksekliği ve maternal serum safra asiti seviyelerindeki yükseklik hastalığa tanı koydurur ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlara sebep olur. Risk faktörleri arasında yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebeliğin elde edilmiş olması, çoğul gebelikler, ileri anne yaşı, önceki gebeliklerde GİK öyküsü, HCV seropozitifliği sayılabilir (158).

Çalışmamızda 13 hastamızın gebeliğinde yardımcı üreme teknikleri kullanılmıştır. 11 hastada IVF, 1 hastada IUI, 1 hastada ovum donasyonu ile gebelik elde edilmiştir. Bu hastalarımızdan 4 tanesi GİK, 8 tanesi GDM, 1 tanesi ise GİK+GDM grubunda yer almaktadır.

12 hastamızda hepatit öyküsü mevcut olup 8 hastamız HbsAg +, 4 hastamız HCV +'tir. Bu hastaların hiçbirinde aktif hepatit yoktur. Aktif hepatit öyküsü çalışmamızın dışlama kriterleri arasındadır. HbsAg + olan 8

hastanın 7 tanesi GDM grubunda, 1 tanesi GİK+GDM grubundadır. HCV + 4 hastanın 3 tanesi GDM grubunda, 1 hasta ise GİK grubunda yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil olan 421 hastanın ortalama yaşı $30,78 \pm 5,76$ yıl olarak bulunmuştur. GDM grubundaki hastaların ortalanca yaş değerlerinin, GİK grubundaki hastaların ortalanca yaş değerinden anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Kontrol grubundaki hastaların ortalanca yaş değerlerinin ise; GİK grubundaki hastaların ortalanca yaş değerlerinden anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). İleri anne yaşının hem GDM için hem de GİK için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (126,139,158,232). GİK ve GDM ilişkisini inceleyen ve sadece GİK tanısı olan hastalardan oluşturulmuş grupta, GİK+GDM tanılı hastalardan oluşturulmuş grubu karşılaştıran Majewska ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada maternal yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (1). GİK tanılı hastalar ile kontrol grubunun kıyaslandığı başka bir çalışmada ise 911 GİK tanılı ve 94,817 kontrol grubu kıyaslandığında maternal yaşın bizim çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur ve GİK tanılı hastaların yaş değerleri $30,8 \pm 4,33$ olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 911 GİK tanılı gebe bizim çalışmamızdakine benzer şekilde yalnızca GİK tanılı gebeler ve GİK+GDM tanılı gebeler olarak ikiye ayrılmıştır ve GİK+GDM grubundaki gebelerin yaş ortalamalarının farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu gruptaki gebelerin yaşlarının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda ise GİK grubu ile GİK+GDM grubu kıyaslandığında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatüre göre maternal yaş arttıkça GDM riskinin arttığı bilinmektedir (232). Bizim çalışmamızda literatürün aksine GDM ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak; 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı'nda GDM taramasının; 25 yaşın üzerindeki gebelere risk artışı nedeniyle selektif yapılması önerilmiştir ve bizim çalışmamızda da ortalanca GDM yaşının 32 olması bu öneriyi destekler niteliktedir (35).

Hastaların gebelik öncesindeki kilo ve VKİ'leri karşılaştırıldığında; GDM grubundaki hastaların ortalanca ağırlık ve VKİ yüzdeleri anlamlı bir şekilde,

GİK ($p<0,001$) ve kontrol ($p=0,009$) gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Gebelik öncesi VKİ'nin GDM gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir ve meta-analizlerden oluşan bir derlemede VKİ artışının, GDM ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir ve düşük veya normal VKİ'nin GDM gelişimindeki en önemli koruyucu faktör olduğu savunulmuştur (233). Gebelikte alınan kilolar kıyaslandığında ise çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte GDM grubunda ortalama değer beklendiği üzere daha yüksek çıkmıştır ($p>0,05$).

Majewska ve ark. GİK+GDM grubunda gebelik öncesi VKİ'ni, GİK grubuna göre anlamlı şekilde artmış bulmuştur. Bizim çalışmamızda da GİK+GDM grubunun gebelik öncesi VKİ yüzdesi, GİK grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Aynı çalışmada; GİK ve GİK+GDM grubunda gebelikte alınan kilolar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte beklenenin aksine GİK grubundaki gebelerin, gebelikte; GİK+GDM grubuna göre daha fazla kilo aldıkları tespit edilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da gebelikte alınan kilo GİK ve GİK+GDM grupları arasında kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; GİK grubunda gebelikte alınan kilo, GİK+GDM grubuna göre daha fazladır.

Çalışmamızda gravida ve parite sayıları GİK grubunda; GDM ($p=0,011$ ve $p=0,006$) ve kontrol ($p=0,028$ ve $p=0,002$) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Gravida ve parite arttıkça GDM riskinin arttığı bilinmektedir ancak; bizim çalışmamızda literatürün aksine GDM ve kontrol grupları arasında gravida ve parite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (35). Liu ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada 911 GİK tanıılı gebe, 94,817 GİK tanıılı olmayan gebe ile karşılaştırılmıştır ve bu iki grupta gravida grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermese de parite açısından bizim çalışmamızla benzer olarak GİK ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ve parite GİK grubunda daha düşük bulunmuştur (3). Çalışmamızda abortus sayıları grupları arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Çalışmamızda NSD oranları GİK grubunda %43,1, GDM grubunda %27,2, GİK+GDM grubunda %52,4 ve kontrol grubunda %37,8 olarak bulunmuştur. Bu oranlar yapılan ilk analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olsa da yapılan ileri analizlerde fark ortadan kaybolmuştur. GİK, GDM ve kontrol gruplarında sezaryen oranları normal vajinal doğum oranlarına göre artmış olarak bulunmuştur. GİK ve GDM grubundaki hastaların sezaryen nedenleri acil sezaryen ve elektif sezaryen olarak karşılaştırıldığında ise her iki grupta da acil sezaryen oranları artmış olarak izlenmiştir ancak; gruplar arasında elektif sezaryen veya acil sezaryen oranları incelendiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

Prterm doğum oranlarının hem GDM’de hem de GİK’te arttığı bilinmektedir (45,189). Çalışmamızda preterm doğum oranları karşılaştırıldığında GİK+GDM grubunda 34 haftadan küçük doğum yapma oranı %9,5 olarak bulunmuş ve kontrol grubuyla kıyaslandığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GİK ve GDM grupları tek tek kontrol grubu ile kıyaslandığında 34 haftanın altında doğum yapma oranlarının kontrol grubuna göre artmış olduğu görülmüş ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. 34-36 hafta arası doğumlara baktığımızda GİK+GDM grubunda %14,3 oran ile en yüksek orana sahip olan grup olduğunu görmekteyiz ancak; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubundaki hastaların %98,6’sı 36 haftanın üzerinde doğum yapmıştır. Bu oran diğer gruplarla kıyaslandığında; GİK ve GİK+GDM gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda GİK grubunda 36 haftanın altında doğum oranları %15,4, GDM grubunda %9,6, GİK+GDM grubunda %23,8 ve kontrol grubunda %1,4 olarak saptanmıştır ve GİK ve GİK+GDM grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında preterm doğum oranı anlamlı olarak artmıştır. GİK’in preterm eyleme hangi mekanizmalar üzerinden yol açtığı tam olarak bilinmemekle birlikte; safra asitlerinin myometriyal oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak etki ettiği düşünülmektedir (211,212). Majewska ve ark. yaptıkları çalışmada GİK ve GİK+GDM grubundaki hastaların çoğunun preterm doğum yaptıklarını bulmuşlardır ve bizim çalışmamızda olduğu gibi doğum haftalarını <34 gestasyonel hafta, 34-36 gestasyonel hafta ve >36 gestasyonel hafta olarak

incelemişlerdir; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışlardır (1). GİK ve GİK+GDM grupları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olsa da yüzde olarak karşılaştırıldığında sonuçlarımız farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda 34. gestasyonel haftanın altındaki doğumlar ele alındığında GİK grubunda oran %6,2, GİK+GDM grubunda ise oran %9,2 bulunmuştur. Majewska ve ark. ise GİK grubunda %8,1 ve GİK+GDM grubunda %0 bulmuşlardır. 34-36 hafta aralığında bizim çalışmamızda oranlar sırasıyla %9,2 ve %14,3 iken, bahsedilen çalışmada %68,9 ve %78,6'dır ve farklılık göstermektedir. 36 haftanın üzerinde ise bizim çalışmamızda oranlar %84,6 ve %76,2 iken; diğer çalışmada sırasıyla %23 ve %21,4'tür (1). Farklı şekilde tasarlanmış başka bir çalışmada GDM ve GİK+GDM grupları kıyaslanmış ve 37 haftanın altında doğum oranları GDM grubunda %4,9 ve GİK+GDM grubunda %17,4 bulunmuştur (234). Bizim çalışmamızda ise bahsedilen çalışma ile benzer olarak; 36 haftanın altında doğum oranları GDM grubunda %9,6 iken, GİK+GDM grubunda %23,8 olarak bulunmuştur.

Doğum ağırlıkları incelendiğinde GİK tanılı annelerden doğan bebeklerin ortalanca doğum ağırlıkları 2823 gr olarak bulunmuştur. GDM grubu (3310 gr) ve kontrol grubu (3273 gr) ile karşılaştırıldığında GİK grubunda doğum ağırlıklarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). GİK+GDM grubundaki bebeklerin ortalanca doğum ağırlıkları 3090 gr olarak bulunmuştur. GDM ve kontrol gruplarına göre bu değer daha düşük olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildir. En düşük ortalanca doğum ağırlığı GİK grubunda saptanmıştır. GİK tanılı annelerde spontan ve iyatrojenik preterm doğum riskinin arttığı bilinmektedir (2,3,210). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında GİK ve GİK+GDM gruplarında 36 haftanın üstünde doğum yapma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan düşük olduğu saptanmıştır; bu bulgumuz GİK grubundaki bebeklerin doğum ağırlıklarının kontrol grubundaki bebeklerden düşük oluşunu açıklar niteliktedir. GİK ve GDM grubundaki bebeklerin doğum ağırlıkları kıyaslandığında da GİK grubundaki bebeklerin doğum ağırlıklarının, GDM grubundaki bebeklere göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu

saptanmıştır. Majewska ve ark.'nın yaptığı çalışmada GİK ve GİK+GDM gruplarındaki bebeklerin doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (1). GİK ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak GİK ve kontrol grubundaki yeni doğanların doğum ağırlıkları anlamlı ölçüde GİK grubunda daha düşük bulunmuştur (225). GİK ve kontrol grubunun ve; GDM ve GİK+GDM gruplarının karşılaştırıldığı iki çalışmada erken doğum haftasına sekonder olarak GİK ve GİK+GDM gruplarında yeni doğanların doğum kiloları anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ancak; karıştırıcı değişkenler dikkate alındığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamını kaybetmiştir (3,234). Martineau ve ark.'larının yaptığı GİK ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak; GİK tanılı annelerden doğan bebekler için düzeltilmiş doğum ağırlığı yüzdeleri (persentilleri), kontrol grubundan doğan bebeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır ve bu durumun GİK tanılı hastalarda gözlemledikleri metabolik sendromda görülen değişikliklerle uyumlu olarak glikoz intoleransı ve dislipidemi ile karakterize bir hastalık olmasından kaynaklandığını savunmuşlardır (5).

Biz çalışmamızda ise doğum ağırlıklarını; doğum haftası ve cinsiyete göre düzelterek yeni doğanların persentillerini ve z skorlarını hesaplayarak gruplar arasındaki LGA ve SGA oranlarını karşılaştırdık. LGA bazı çalışmalarda 90. persentilin üzeri olarak kabul edilmişken, bazı çalışmalarda z skoru ≥ 2 SD olarak kabul edilmiştir. SGA ise yine aynı şekilde bazı çalışmalarda 10. persentilin altı olarak kabul edilmişken, bazı çalışmalarda z skoru ≤ -2 SD olarak alınmıştır. Biz çalışmamızda her iki durum için de analiz yaptık ve GİK grubunun ortalama persentil değerini %48,5, GDM grubunun ortalama persentil değerini %64, GİK+GDM grubunun ortalama persentil değerini %62 ve kontrol grubunun ortalama persentil değerini %45,5 olarak hesapladık. Yapılan ileri analizlerde GDM ve kontrol grubu arasındaki farkı anlamlı olarak saptadık ($p=0,008$). Z skorları da yine aynı şekilde GDM ve kontrol grubu arasında farklı olarak saptanmıştır ($p=0,008$). Persentil veya z skorlarına göre yapılan LGA ve SGA durumlarının çalışma gruplarına göre anlamlı olarak değişmediği tespit

edilmiştir ($p>0,05$). Çalışmamızda GİK grubundaki yeni doğanların doğum ağırlıkları; GDM ve kontrol gruplarındaki yeni doğanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ancak cinsiyet ve doğum haftasına göre persentil hesabı yapıldığında aradaki fark anlamlı bulunmamıştır; ancak 90. persentil üzerininin LGA kabul edildiği grupta; LGA yüzdesi en yüksek GİK+GDM grubunda bulunmuştur (%21,7). Kontrol grubunda bu oran (%9,5), GDM grubunda (%15,2), GİK grubunda (%10) olarak hesaplanmıştır. Z skoruna göre bakıldığında ise LGA oranı en yüksek GDM grubunda olmakla birlikte (%5,2), GİK+GDM grubunda da bu değere yakın olarak %4,3 olarak hesaplanmıştır. GİK grubunda %2,9 ve kontrol grubunda ise %2,7 olarak hesaplanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar GİK tanılı gebelerde GDM'ye yatkınlık olduğunu ve GİK'in fetal büyüme üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermiştir (2,5). Bizim çalışmamızdaki bulgular da bunu destekler niteliktedir ancak; aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasını çalışma gruplarımızdaki hasta sayılarının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

GDM tanılı hastalardan doğan bebeklerde doğum ağırlığının ve makrozomik bebek görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (45,57). Bizim çalışmamızda GDM ve kontrol grupları kıyaslandığında yeni doğanların doğum ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun nedeni; GDM grubundaki hastalarımızın büyük bölümünü GDMA1 tanılı, iyi glisemik kontrole sahip hastaların oluşturması ve bunun sonucunda fetal makrozominin görülmemesi olabilir.

Postpartum kanama oranları ise çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. GİK grubunda %3,1, GDM grubunda %6,9, GİK+GDM grubunda %0 ve kontrol grubunda %5,4 oranında postpartum kanama izlenmiştir. Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada GİK ve kontrol grubu kıyaslanmış olup GİK grubunda %3,3 ve kontrol grubunda %5,4 oranında postpartum kanama saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel anlam saptanmamasına karşılık oranlar diğer çalışmayla benzer olarak saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada bulunan oranların literatürle kıyaslaması yapıldığında; kendi çalışmalarında, literatüre göre daha düşük oranlarda PPK geliştiğini ve bu durumun da PPK tanımlarının

farklılığı ve kanama miktarlarının net hesaplanamaması ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (3). Biz bu durumu kendi merkezimizin bir dönem postpartum kanama merkezi olması, PPK ile ilgili tecrübelerimizin yüksek olması ve PPK açısından postpartum hasta takibimizin yakın ve dikkatle yapılıyor olması ile ilişkilendirmekteyiz.

Çalışmamızda neonatal sonuçlar incelendiğinde gruplar arasında; 1. ve 5. dk APGAR skorları, YDYBÜ yatışları, RDS ve TTN gelişmesi, mekonyum boyalı amniyotik mayii, sarılık ve fototerapi oranları, canlandırma ihtiyacı gelişmesi, hipoglisemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda ölü doğum ve neonatal ölüme rastlanmamıştır. Bu durumu; kliniğimizde yapılan uygun takip aralıkları, antepartum takip, tedavi seçimi ve yönetimi ve doğum karar zamanlaması ile ilişkilendirmek olasıdır.

Literatürde GDM'li annelerden doğan bebeklerin APGAR skorlarının, kontrol grubundaki yeni doğanlara göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; bizim çalışmamızda ise aradaki fark anlamlı saptanmamıştır (235). GİK ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı iki çalışmada 5. dk APGAR skorları karşılaştırılmış olup çalışmalardan birinde bizim çalışmamızdakine benzer şekilde anlamlı fark saptanmamışken; diğer çalışmada GİK tanılı annelerden doğan yeni doğanların 5. dk APGAR skorları anlamlı olarak 7'nin altında saptanmıştır (2,3). GDM ve GİK+GDM gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada ise bizim çalışmamızdakine benzer şekilde 5. dk APGAR skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (234).

GİK tanılı annelerden doğan yeni doğanlarda, YDYBÜ yatışlarının arttığı bilinmektedir (189). Liu ve ark.'nın yaptığı 911 GİK tanılı gebenin 94.817 GİK tanısı olmayan gebe ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; GİK tanılı annelerden doğan yeni doğanlarda, YDYBÜ yatış oranı %29,5 ve kontrol grubunda YDYBÜ yatış oranı %13,5 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda oranlar sırasıyla %30 ve %13,5 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasına karşın bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında GDM'li annelerden doğan bebeklerde YDYBÜ yatışlarının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (236). Bizim çalışmamızda da GDM ve kontrol grupları karşılaştırıldığında YDYBÜ yatış

oranları sırasıyla %26,8 ve %13,5 olarak bulunması literatürle tutarlıdır ancak; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. GİK+GDM grubunda da oran %30,4 saptanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuştur ancak; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hem GİK hem de GDM tanılı annelerden doğan yeni doğanlarda RDS riskinin arttığı bilinmektedir. GİK'te bu durumun safra asitlerinin fetal akciğeri etkilemesinden kaynaklandığı, GDM'de ise sürfaktan eksikliğine sekonder geliştiği düşünülmektedir (45,48,49,77,189,204). Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm gruplarda RDS ve TTN oranının artmış olduğu izlenmiştir ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Hem RDS hem de TTN'ye; GİK+GDM grubunda diğer gruplara göre daha yüksek oranda rastlanmıştır.

GİK tanılı gebelerden doğan yeni doğanlarda mekonyum boyalı amniyotik mayii izlenme oranının arttığı Ovadia ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir (189). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine kontrol grubunda daha yüksek oranda rastlanmıştır ancak; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Önceki gebelikte GDM tanısının olması, sonraki gebeliklerde de GDM rekürrens riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda GDM grubundaki 261 hastanın 35'inde (%13,4) ve GİK+GDM tanılı 21 hastanın 1'inde (%4,8); önceki gebeliklerinde de GDM tanısı mevcuttur. 65.000'den fazla gebe ile yapılan bir çalışmada; ilk gebeliğinde GDM tanısı olan ve olmayan gebelerin ikinci gebeliklerinde GDM tanısı alma sıklıkları sırasıyla %41 ve %4 olarak bulunmuştur (237).

Kolestaz, GİK tanılı kadınların %60-70'inde sonraki gebeliklerde de tekrarlar. Tekrarlayan epizodların şiddeti, indeks gebelikler karşılaştırıldığında değişkendir (128). Çalışmamızda 61 GİK tanılı gebenin 4'ünde (%6,2) ve GİK+GDM tanılı 21 gebenin 2'sinde (%9,5) önceki gebeliklerinde de GİK tanısı mevcuttur.

261 GDM tanılı hastamızın 29'unda (%11,1) hipertansif hastalık öyküsü (preeklampsi ve GHT) mevcuttur. Kontrol grubundaki 74 hastanın ise hiçbirinde hipertansif hastalık öyküsü yoktur ve bu fark istatistiksel olarak

anlamli saptanmiştir. Bu 29 hastanın 16'sı mevcut gebeliklerinde preeklampsi geliştirmişlerdir.

Yardımcı üreme teknikleri kullanımının GİK ve GDM için risk faktörü olduğu bilinmektedir (137,140,238). Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebelik elde edilme oranları çalışmamızda GİK grubunda %6,2, GDM grubunda %3,1, GİK+GDM grubunda %4,8 ve kontrol grubunda %0 olarak hesaplanmıştır ancak; bu oranlar istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır.

Açlık kan şekeri ortanca değerleri; GİK grubunda 80 mg/dL, GDM grubunda 93 mg/dL, GİK+GDM grubunda 112 mg/dL ve kontrol grubunda 77,5 mg/dL olarak hesaplanmıştır ve GİK+GDM grubu diğeri gruplarla karşılaştırıldığında, bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Ayrıca GİK ve GDM; ve GDM ve kontrol grupları arasında da anlamlı farklılık gözlenmiştir. Majewska ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamızdakine benzer olarak GİK ve GİK+GDM gruplarının açlık kan şekerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1). Aynı çalışmada GİK ve GİK+GDM gruplarının 75 gr OGTT değerleri 0. saat, 1. saat ve 2. saat olarak ayrı ayrı karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmasına karşılık bizim çalışmamızda bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Glikoz metabolizmasındaki GİK ile ilişkili değışiklikler; aynı zamanda glikoz metabolizmasında da yer alan FXR ve TGR-5'in aktivitesindeki azalma ile muhtemel olarak açıklanabilir. GİK ile komplike gebelikler; sülfatlanmış progesteron metabolitlerinde suprafizyolojik bir artış ile ilişkilendirilmiştir ve bu metabolitlerin FXR'yi antagonize ettiğı gösterilmiştir (5). FXR'nin safra asiti ile aktivasyonunun glukoneogenezi azalttığı ve GLUT-4'ün ekspresyonunu indüklediğı göz önünde bulundurulduğuna bu homeostatik yollardaki bozulma GİK ile ilişkili olarak açlık kan şekeri yüksekliğini açıklayabilir (229). Safra asitlerinin FXR aracılı yollar ile insülin salınımını teşvik etmek için glikoz ile sinerjistik olarak hareket ettiğı bilinmektedir (228). Enterik safra asitleri ayrıca TGR-5'i uyararak GLP-1 salınımına neden olur ve pankreas β hücre fonksiyonunu daha fazla uyarır (230). Bu nedenle safra asiti salınımının insülinotropik etkisinin, enterohepatik dolaşımın bozulması nedeniyle GİK'te zayıflaması olasıdır (5). Bizim çalışmamız da bu bulguları destekler niteliktedir.

Açlık safra asiti değerleri karşılaştırıldığında GİK ve GİK+GDM grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

AST, ALT, total bilürubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında bütün değerler arasındaki farklar; GİK ve kontrol, GİK ve GDM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

GİK ve kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada AST ve ALT değerleri arasındaki fark bizim çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (225). AST ve ALT değerleri, GİK ve GİK+GDM grupları arasında karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda, Majewska ve ark.'nın çalışmasındaki ile benzer olarak, anlamlı fark saptanmamıştır (1). Aynı çalışmada total bilürubin seviyeleri arasındaki fark anlamlı saptanmasına karşılık bizim çalışmamızda GİK ve GİK+GDM grupları arasında total bilürubin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

GDM ve GİK+GDM gruplarını karşılaştıran bir çalışmada ölçülen HbA1C yüzdeleri arasında bizim çalışmamızdaki ile benzer olarak anlamlı fark saptanmamıştır (234).

Çalışmamızda GİK ve GİK+GDM grupları birlikte değerlendirildiğinde 86 GİK tanılı gebemiz mevcuttur. 86 gebenin 73'üne UDKA tedavisi başlanmıştır. 13 hasta 500 mg/gün, 35 hasta 750 mg/gün, 16 hasta 1000 mg/gün ve 9 hasta 1500 mg/gün dozunda tedavi almıştır. GİK tanısında tedavide ilk tercih UDKA'dır. UDKA tedavisi ile diğer ajanlar ve plasebonun karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Chappel ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan PITCHES çalışmasında UDKA tedavisinin fetal/neonatal sonuçlar üzerinde olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada; tedavinin maternal kaşıntıyı biraz azalttığı ve ALT seviyelerinde düzelme izlendiği saptanmıştır (239).

Çalışmamızda GDM ve GİK+GDM grupları birlikte değerlendirildiğinde 282 GDM tanılı hastamız mevcuttur. Bu hastalarımızdan 251 tanesi GDMA1 tanılıdır, 30 tanesi GDMA2 tanılı olup insülin tedavisi almıştır. 1 hastanın verilerine ise ulaşılamamıştır. GDMA2 tanılı hastalarımızdan 3 tanesi ise GİK+GDM grubunda yer almaktadır.

Çalışmamızda 86 GİK tanılı gebe içerisinde 21 tanesi GDM tanısı almıştır ve GİK tanılı hastalar içerisinde GDM görülme sıklığı %24,4 olarak hesaplanmıştır. Literatürde GİK ve GDM ilişkisini inceleyen yakın tarihli çalışmalar mevcuttur ve GİK tanılı hastalarda GDM sıklığının arttığını belirtmektedirler (1,3,4). Martineau ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 57,724 hasta retrospektif olarak taranmıştır ve 143 GİK tanılı gebe, 4861 GDM tanılı gebe incelemeye alınmıştır. 143 gebeden 3 gebe prekonsepsiyonel DM tanılı olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır ve 140 GİK tanılı gebenin 19'unda GDM saptanmıştır. Bu çalışmadaki oran %13,4'tür ve bizim çalışmamızda oran %24,4 hesaplanarak daha yüksek bulunmuştur (4). Primer safra asidi reseptörü farnesoid X reseptörünün (FXR) normal glikoz homeostazını ve ayrıca kolesterol metabolizmasında yer alan yolları etkilediğinin bildirildiği ve safra asidi, kolesterol ve glikoz homeostazı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu metabolik yollardan birinde meydana gelen düzensizliğin, bir diğerinde de bozukluk gelişmesi açısından yüksek risk taşıdığı düşünülmekte ve bu mekanizma üzerinden GİK ve GDM arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (1,3-5,225). Yakın tarihli ülkemizde yapılan 80 GİK tanılı hasta ve 80 kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada GİK tanılı hasta grubunda GDM görülme sıklığı %11,25, kontrol grubunda ise bu oran %6,25 olarak bildirilmiştir ancak; aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (225). Majewska ve ark. 5676 gebeyi inceledikleri çalışmada 102 GİK tanılı gebeyi bizim çalışmamızdakine benzer olarak sadece GİK tanısı olanlar ve GİK+GDM tanısı olanlar (GDM ile komplike olanlar) olarak iki gruba ayırmıştır ve 102 gebenin 28 tanesinde GDM tanısının da mevcut olduğu saptamışlardır. GİK tanılı gebelerde GDM görülme sıklığını %27,45 olarak bulmuşlardır ve bu oran bizim çalışmamızdakiyle benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada; tüm gruplar karşılaştırıldığında GİK tanılı hasta grubunda GDM prevalansı 3 kat artmış olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (1). Liu ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada 95,728 gebe içerisinde 911 GİK tanılı hastayı, kalan hastalardan oluşan kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. GİK tanılı gebeler içerisinde GDM prevalansını %17,1 ve kontrol grubu içerisinde GDM prevalansını %12,4 olarak hesaplamışlardır ve aradaki bu artmış fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). Aynı çalışmada GİK tanılı gebelerde preeklampsi

prevalansını da %5,5 olarak hesaplamışlar ve yine kontrol grubu ile kıyasladıklarında aradaki farkı anlamlı bularak GİK tanılı gebelerde GDM ve preeklampsi prevalansının arttığını söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da 86 GİK tanılı gebenin 7 tanesinde preeklampsi gelişmiştir ve oran %8,1 olarak hesaplanmıştır (3).

5.2 SONUÇ

Çalışmamızda 2017-2022 yılları arasında kliniğimizde doğum yapmış olan hastalar içerisinde GİK tanılı olanlar, kliniğimizde OGTT ile tanısı konmuş ve doğum yapmış olan GDM tanılı hastalar, GİK+GDM tanılarının birlikte olduğu hastalar ve sağlıklı ve kliniğimizde doğum yapmış olan gebelerden oluşturulmuş kontrol grubu ve bu gruplardan doğan yeni doğanlar değerlendirilmiştir. Çalışmamızın primer amacı perinatal sonuçları karşılaştırmaktı. Sekonder amacımız ise GİK ve GDM ilişkisini incelemektir.

Çalışmamızda 36. gestasyonel haftanın altında preterm doğum oranlarının GİK ve GİK+GDM gruplarında; kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk.

GİK+GDM grubunun 34. gestasyonel haftanın altında doğum yapma oranlarını, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

GİK grubundaki yeni doğanların doğum ağırlıklarını, GDM ve kontrol grubundaki yeni doğanların doğum ağırlıklarıyla kıyasladığımızda anlamlı olarak daha düşük bulduk ancak; doğum ağırlığı, cinsiyet ve doğum haftasına göre persentil hesabı yaptığımızda bu gruplar arasında anlamlı bir fark bulmadık. 90. persentil üzerini LGA olarak kabul ettiğimizde; LGA fetüs yüzdesinin GİK+GDM grubunda, diğer gruplara kıyasla arttığını gözlemledik ancak; aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmasak da bu durumun çalışma gruplarımızdaki hasta sayılarımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde GİK tanılı gebelerde GDM'ye yatkınlık olduğunu ve GİK'in fetal büyüme üzerinde pozitif bir etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve çalışmamızdaki bulgular bunu destekler niteliktedir.

YDYBÜ yatışlarını gruplar arasında karşılaştırdığımızda GİK (%30), GDM (%26,8) ve GİK+GDM (%30,4) gruplarında yüzdelerin, kontrol (%13,5)

grubuna kıyasla arttığını ve bu değerlerin literatürle tutarlı olduğunu bulduk ancak; aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Bu durumun ise yine hasta sayımızın az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

RDS ve TTN oranlarının da kontrol grubuna kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, artmış olduğunu bulduk ve en yüksek oranın GİK+GDM grubunda olduğunu gözlemledik.

Literatürdeki bulguların aksine mekonyum boyalı amniyotik mayiye kontrol grubunda daha sık rastladık ancak gruplar arasında karşılaştırıldığında bulgularımız istatistiksel olarak anlam taşımamaktaydı.

Açlık kan şekeri değerlerinin GİK+GDM grubunda; bütün gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk ayrıca; GDM ve GİK, ve GDM ve kontrol grupları arasında da anlamlı yükseklik gözlemledik.

Çalışmamızda GİK tanılı hastalar içerisinde GDM görülme sıklığını %24,4 olarak hesapladık ve literatürde GİK tanılı hastalarda GDM sıklığının anlamlı olarak arttığını gösteren çalışmalarda da benzer oranların mevcut olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın sonucunda GİK ve GDM ile ilişkili olarak perinatal sonuçların negatif etkilenebileceğini ve GİK+GDM tanılarının birlikteliğinin daha olumsuz sonuçlara sebep olabileceğini gözlemledik. GİK tanılı hastalarda GDM prevalansının artması da bu hasta gruplarında daha sık ve dikkatli takiplerin gerekliliğinin göstergesi olabilir ancak; çalışmamızın retrospektif natürü ve hasta sayımızın azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarındandır ve daha geniş sayıda hasta içeren, prospektif ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol.* 2019 Ağu 30;90(8):458-63.
2. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013 May;120(6):717-23.
3. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med.* 2020 Ara;8(23):1574-1574.
4. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2014 May;176:80-5.
5. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, vd. The Metabolic Profile of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Associated With Impaired Glucose Tolerance, Dyslipidemia, and Increased Fetal Growth. *Diabetes Care.* 2015 Şub 1;38(2):243-8.
6. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501>
7. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017 Ara 15;8(12):489-511.

8. Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Eki 9;4(10):552-8.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, vd. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82.
10. Szmulowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479-93.
11. He Z, Xie H, Liang S, Tang Y, Ding W, Wu Y, vd. Influence of different diagnostic criteria on gestational diabetes mellitus incidence and medical expenditures in China. *J Diabetes Investig*. 2019 Eyl 27;10(5):1347-57.
12. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R, vd. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018 Tem 5;126(07):406-10.
13. Ali SN, Dornhorst A. Diabetes in Pregnancy. İçinde: Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. s. 97-115.
14. Olsen SF, Houshmand-Oeregaard A, Granström C, Langhoff-Roos J, Damm P, Bech BH, vd. Diagnosing gestational diabetes mellitus in the Danish National Birth Cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 May;96(5):563-9.
15. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Ara 7;19(1):159.

16. Gregory EC, Ely DM. Trends and Characteristics in Gestational Diabetes: United States, 2016-2020. Natl Vital Stat Rep. 2022 Tem;71(3):1-15.
17. Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ, Sacks DA. Resolving the Gestational Diabetes Diagnosis Conundrum: The Need for a Randomized Controlled Trial of Treatment. Diabetes Care. 2021;44(4):858-64.
18. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Şub;103(2):176-85.
19. Shah NS, Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Carnethon MR, Kandula NR, vd. Trends in Gestational Diabetes at First Live Birth by Race and Ethnicity in the US, 2011-2019. JAMA. 2021;326(7):660-9.
20. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. Gynecol Endocrinol. 2008 Nis;24(4):224-9.
21. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, Altunok Ç, Tarçın Ö, Deyneli O, vd. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. Diabet Med. 2019;36(2):221-7.
22. Morampudi S, Balasubramanian G, Gowda A, Zomorodi B, Patil AS. The Challenges and Recommendations for Gestational Diabetes Mellitus Care in India: A Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:56.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15. bs. Ankara; 2022. 219-232 s.
24. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RCW, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. Sci Rep. 2016;6:30539.

25. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:14-20.
26. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology.* 2018 Şub;131(2):e49-64.
27. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, Myatt L, Roberts JM, Spong CY, vd. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstetrics and gynecology.* 2012 Haz;119(6):1227-33.
28. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology.* 2012 Mar;119(3):560-5.
29. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology.* 2010 Mar;115(3):597-604.
30. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nis;198(4):409.e1-7.
31. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Ara;201(6):576.e1-6.
32. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, vd. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1997 Eki 1;278(13):1078-83.
33. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021.* *Diabetes Care.* 2021 Oca 1;44(Supplement_1):S15-33.
34. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Oca;95(1):93-7.

35. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, vd. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Tem;30 Suppl 2:S251-60.
36. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-Bin H, Zi-Lian W, Adrian Sandra D, vd. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e023014.
37. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG, vd. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. *JAMA*. 2022;327(14):1356-67.
38. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946.
39. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, vd. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-80.
40. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, vd. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381-92.
41. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 1994 Eki;84(4):515-20.
42. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente P de la. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2006;34(4):323-31.

43. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, vd. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1113-7.
44. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Haz;51(3):619-37, viii.
45. Riskin A, Itzchaki O, Bader D, Iofe A, Toropine A, Riskin-Mashiah S. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2020 Eyl;22(9):569-75.
46. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, vd. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Mar;94(3):134-40.
47. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 10(5):294-301.
48. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990 Oca;85(1):1-9.
49. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):249-54.
50. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003 Eki;89(10):1217-20.
51. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology*. 1982 Haz;25(3):385-94.
52. Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD. Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics*. 1989 Eki;84(4):658-65.

53. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, vd. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Kas;54(11):2771-8.
54. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr*. 1988 Ağu;113(2):345-53.
55. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995 Tem 15;346(8968):157-61.
56. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Mølsted-Pedersen L, vd. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1385-9.
57. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Kas;36(11):3543-8.
58. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr*. 1993 Oca;122(1):115-9.
59. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 7(6):292-5.
60. Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SR, McBean JH, McAuliffe TL. Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstetrics and gynecology*. 1992 Oca;79(1):46-50.
61. Sovio U, Murphy HR, Smith GCS. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016 Haz;39(6):982-7.
62. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*. 2012 Şub;12(1):4-15.

63. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, vd. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oca;164(1 Pt 1):103-11.
64. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, vd. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012 Nis;35(4):780-6.
65. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics and gynecology.* 1996 Şub;87(2):163-8.
66. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Glickman H, Kaplan B, Hod M. Active induction management of labor for diabetic pregnancies at term; mode of delivery and fetal outcome--a single center experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Haz 15;114(2):166-70.
67. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Haz;200(6):672.e1-4.
68. Biggio JR, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology.* 1999 Kas;94(5 Pt 1):773-7.
69. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Eyl;195(3):848-50.
70. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Eyl;36(3):338-43.
71. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann.* 1996 Nis;25(4):215-22.

72. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics*. 1980 Eyl;66(3):417-9.
73. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, vd. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 1990 Haz;33(6):378-83.
74. Thilaganathan B, Salvesen DR, Abbas A, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in red blood cell-isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Kas;167(5):1292-7.
75. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost*. 2004 Eki;92(4):729-33.
76. Werner EF, Romano ME, Rouse DJ, Sandoval G, Gyamfi-Bannerman C, Blackwell SC, vd. Association of Gestational Diabetes Mellitus With Neonatal Respiratory Morbidity. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(2):349-53.
77. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med*. 1976 Şub 12;294(7):357-60.
78. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, vd. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011 Eki;128(4):e848-55.
79. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*. 2002 Haz;26(3):206-9.
80. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Ağu;21 Suppl 2:B79-84.
81. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, vd. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):1991-2002.

82. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, vd. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*. 2010 Ara;126(6):e1545-52.
83. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Kas;32(11):2005-9.
84. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstetrics and gynecology*. 1994 Haz;83(6):918-22.
85. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstetrics and gynecology*. 1992 Oca;79(1):51-4.
86. Ullmo S, Vial Y, di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, vd. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*. 2007 Haz;28(11):1319-25.
87. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1979 Ara;95(6):1020-5.
88. Reece EA, Homko CJ. Infant of the diabetic mother. *Semin Perinatol*. 1994 Eki;18(5):459-69.
89. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Oca;102(1):F65-72.
90. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*. 2011 Oca 25;123(3):258-65.
91. Adane AA, Mishra GD, Tooth LR. Diabetes in Pregnancy and Childhood Cognitive Development: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016 May 1;137(5).

92. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG, vd. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. *JAMA*. 2022;327(14):1356-67.
93. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, vd. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):255.e1-7.
94. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, vd. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Şub;182(2):364-9.
95. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, vd. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995 Kas 9;333(19):1237-41.
96. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nis 12;(4):CD010443.
97. Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. A report from the Collaborative Sdy of Cerebral Palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Eyl 15;105(2):257-68.
98. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*. 1991;325(13):911-6.
99. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Tem 19;(3):CD004225.
100. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015 Mar;125(3):576-82.

101. Sanabria-Martínez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, Álvarez-Bueno C, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG*. 2015 Ağu;122(9):1167-74.
102. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Ağu;161(2):415-9.
103. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 Haz;43(2):283-97.
104. Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Tem;30 Suppl 2:S220-4.
105. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Mazze R. Gestational diabetes: insulin requirements in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Eyl;157(3):669-75.
106. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Ağu;21 Suppl 2:B91-8.
107. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Eki;292(4):749-56.
108. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Nis;14(4):593-9.
109. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, al Ibraheemi Z, Moshier EL, vd. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Eyl;213(3):426.e1-7.
110. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997 Mar;46(3):440-3.

111. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, vd. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*. 1997 Şub;46(2):265-70.
112. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK, Jonsson Funk M. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Haz;123(6):1177-84.
113. Management of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2017 May;72(5):264-6.
114. de Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Tem;157(1):63-6.
115. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109985.
116. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, vd. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Eki 1;361(14):1339-48.
117. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988 Kas 19;297(6659):1304-8.
118. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*. 1999 Nis;134(4):492-8.
119. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013 Eyl;59(9):1310-21.

120. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1773-9.
121. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG*. 2022 Ağu 9;
122. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002 Ara;51(6):876-80.
123. Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003 Mar;32(1):341-83.
124. Cappell MS. Hepatic disorders mildly to moderately affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am*. 2008 Tem;92(4):717-37, vii.
125. Cappell MS. Hepatic Disorders Severely Affected by Pregnancy: Medical and Obstetric Management. *Medical Clinics of North America*. 2008 Tem;92(4):739-60.
126. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 16(6):833-41.
127. Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 1999 Ağu;3(3):603-32.
128. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Tem 1;313(1):G1-6.
129. Puhl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Ara 29;2(1):26.
130. Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology*. 2016 Oca;63(1):4-8.
131. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, vd. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. 1978 Nis;88(4):487-93.

132. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004 Ağu;40(2):467-74.
133. Luo XL, Zhang WY. Obstetrical Disease Spectrum in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 5;128(9):1137-46.
134. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol*. 5(3):202-5.
135. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016 Şub;20(1):177-89.
136. Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield GM. The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oca;109(1):85-8.
137. Wånggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Şub 10;112(2):228-9.
138. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Nis;40(2):141-53.
139. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997 Ağu;26(2):358-64.
140. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, vd. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Tem;37(5):547-9.
141. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol*. 1989 Tem;9(1):84-90.
142. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015 Haz 21;21(23):7134-41.

143. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, vd. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology*. 2016 Nis;63(4):1287-98.
144. Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E. NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Ara;36(6):569-73.
145. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oca;212(1):100.e1-7.
146. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Haz;37(2):269-82.
147. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, vd. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis*. 2013 Mar;45(3):226-32.
148. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, vd. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oca;109(1):76-84.
149. Jacquemin E, de Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, vd. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1448-58.
150. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, vd. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oca 6;95(1):282-7.

151. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet*. 1999 Oca 16;353(9148):210-1.
152. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, vd. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet*. 2000 May 1;9(8):1209-17.
153. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, vd. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Nis;124(4):1037-42.
154. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, vd. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet*. 2003 May;40(5):e70.
155. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyman C, vd. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics*. 2004 Şub;14(2):91-102.
156. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Haz 1;23(11):1649-53.
157. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. 2007 Şub;56(2):265-70.
158. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Tem;124(1):120-33.
159. Chiang JYL. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 2004 Mar;40(3):539-51.

160. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Biology, Pathophysiology, and Therapeutics. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Mar;15(3):91-4.
161. Boyer JL. Bile formation and secretion. Compr Physiol. 2013 Tem;3(3):1035-78.
162. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. Mol Vis. 2019;25:610-24.
163. Meier PJ, Stieger B. Bile salt transporters. Annu Rev Physiol. 2002;64:635-61.
164. Anwer MS, Stieger B. Sodium-dependent bile salt transporters of the SLC10A transporter family: more than solute transporters. Pflugers Arch. 2014 Oca;466(1):77-89.
165. Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. Biochim Biophys Acta. 2003 Oca 10;1609(1):1-18.
166. Russell DW. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. J Lipid Res. 2009 Nis;50 Suppl:S120-5.
167. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. J Lipid Res. 2015 Haz;56(6):1085-99.
168. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. Gastroenterol Clin North Am. 2003 Mar;32(1):407-36, ix.
169. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstetrics and gynecology. 1983 May;61(5):581-7.
170. Delgado I, Neubert R, Dudenhausen JW. Changes in white blood cells during parturition in mothers and newborn. Gynecol Obstet Invest. 1994;38(4):227-35.
171. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1981 Ağu 1;140(7):730-6.

172. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984 Eki 31;52(2):176-82.
173. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, vd. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 1996 May;23(5):1030-4.
174. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996 Ağu 22;335(8):569-76.
175. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol.* 1999 Tem;94(7):1728-32.
176. Egan N, Bartels A, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, vd. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG.* 2012 Mar;119(4):493-8.
177. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology.* 1986 Eki;91(4):825-9.
178. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Mar;88(3):240-5.
179. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Ara;231:180-7.
180. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2016;128(5):1048-52.
181. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008 Eki 14;14(38):5781-8.

182. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graça LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1998 Oca;28(1):91-8.
183. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014 Oca;31(1):1-8.
184. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, vd. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis.* 2008 May;40(5):366-70.
185. Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2004 Ara;40(6):1406-14.
186. Chander R, Garg T, Kakkar S, Jain A. Specific Pregnancy Dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep.* 2011 Ara 12;5(4):69-73.
187. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005 Eyl;129(3):894-901.
188. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002 Mar;109(3):282-8.
189. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, di Ilio C, Chambers J, vd. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909.
190. Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Şub;224(2):B2-9.

191. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008 Eki 14;14(38):5781-8.
192. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstetrics and gynecology*. 2021 Haz 1;137(6):e116-27.
193. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med*. 1998 Eki 22;339(17):1217-27.
194. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, vd. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Eki;213(4):570.e1-8.
195. di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, vd. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Kas;34(21):3614-22.
196. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, vd. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 May;212(5):667.e1-5.
197. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(18):2254-8.
198. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG*. 2004 Ağu;111(8):867-70.
199. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Kas;105(11):1205-7.

200. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 818. Obstetrics and gynecology. 2021;137(2):e29-33.
201. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(2):B2-9.
202. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol. 1994 Mar;170(3):890-5.
203. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, vd. The Reversed Feto-Maternal Bile Acid Gradient in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Corrected by Ursodeoxycholic Acid. PLoS One. 2014 Oca 8;9(1):e83828.
204. Zecca E, de Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile Acid-Induced Lung Injury in Newborn Infants: A Bronchoalveolar Lavage Fluid Study. Pediatrics. 2008 Oca 1;121(1):e146-9.
205. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, vd. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Dig Dis. 2011;29(1):58-61.
206. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martinez F, Sepúlveda-Martínez A, vd. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Fetal Diagn Ther. 2016;40(4):298-302.
207. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2010 Kas;203(5):455.e1-5.

208. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Ara 13;42(3):211-5.
209. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* 2020 Ağu;39(3):354-60.
210. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014 Nis;59(4):1482-91.
211. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(6):581-2.
212. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Ağu;189(2):577-82.
213. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nis 1;17(7):857-70.
214. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patrício B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 1997 May;89(5 Pt 2):803-4.
215. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Şub;102(2):169-70.
216. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6):G872-81.

217. Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):541-7.
218. Pusi T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 May 29;2:26.
219. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, vd. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis*. 2017 Oca;49(1):63-9.
220. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, vd. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3):504-8.
221. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Ağu;13(8):979-96.
222. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Şub;99(2):109-11.
223. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005 Ara;42(6):1399-405.
224. Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002 Mar;50(3):436-9.
225. Gencosmanoglu Turkmen G, Vural Yilmaz Z, Oguz Y, Yakut K, Sanhal CY, Uygur D. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy is Associated with Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2019 Ara 2;25(3):133-7.

226. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006 Nis;116(4):1102-9.
227. Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, vd. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem*. 2004 May 28;279(22):23158-65.
228. Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, Brancaleone V, Fiorucci S. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2010 Mar;1802(3):363-72.
229. Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, vd. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22(1-4):1-14.
230. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, vd. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009 Eyl;10(3):167-77.
231. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2003 Kas 1;68(9):1767-72.
232. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Eki 26;19(11):3342.
233. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, vd. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2019 Nis 19;14(4):e0215372.
234. Axelsen SM, Kampmann U, Koefoed AS, McIntyre D, Ovesen PG, Fuglsang J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Association with glycaemic control in gestational diabetes. *Diabetic Medicine*. 2021 Ağu 7;38(8).

235. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001 Ara;75(3):221-8.
236. AlFaleh K, Al-Alaiyan S, Al-Khalifah R, Al-Subaihin A, Al-Kharfi T. Neonatal short-term outcomes of gestational diabetes mellitus in Saudi mothers: A retrospective cohort study. *J Clin Neonatol*. 2012;1(1):29.
237. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Kas;203(5):467.e1-6.
238. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, Lainas GT, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, vd. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(4):514-44.
239. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, vd. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849-60.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 03.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tablolarının Birbiri ile İlişkisinin Araştırılması ve Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 03.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tablolarının Birbiri ile İlişkisinin Araştırılması ve Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	ARAŞTIRMANIN PROJE KODU	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Abdulkadir Turgut- Uzm Dr Ergül Demirçivi- Dr Dilan Ünal			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0459	Tarih: 03.08.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				