

Cilt 1, Sayı 2, Haziran 1993

Volume 1, Number 2, June 1993

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ

Perinatoloji Derneği yayın organıdır

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



**GEBELİKTE
DİABET**

LOGOS
YAYINLARI

Cilt 1, Sayı 2, Haziran 1993 Volume 1, Number 2, June 1993

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Perinatoloji Derneği yayın organıdır

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society

**GEBELİKTE
DİABET**

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Perinatoioji Derneği Yayın Organı

EDİTÖR

Vildan OCAK

YARDIMCI EDİTÖRLER

Cihat ŞEN

Umur ÇOLGAR

DANIŞMA KURULU

Çiğdem ALTAY	Özdemir HİMMETOĞLU
Ahmet ARVAS	Lütfü ÖNDEROĞLU
Nazif BAĞRIAÇIK	Hadi ÖZER
Sinan BEKSAÇ	Fahri KARAGÖZLÜ
Gülây CAN	Umur KUYUMCUOĞLU
Candan CENGİZ	Nilgün KÜLTÜRSAY
Yavuz CEYLAN	Ferit SARAÇOĞLU
Nur DANIŞMEND	Ayhan SONGAR
Uğur DİLMEN	Yunus SÖYLET
Ali Ceylan ERDEN	Bekit Sıtkı ŞAYLI
Ayten ERGİNEL	Turgay ŞENER
Erdoğan ERTÜNGEALP	Necati TOLUN
Oya GÖKMEN	Orhan ÜNAL
Eflatun GÖKŞİN	Hikmet YAVUZ
Hikmet HASSA	Atıl YÜKSEL
Oya GÖKMEN	

YÜRÜTME KURULU

Rıza MADAZLI Seyfettin ULUDAĞ Can KAVUZLU

Yazışma adresi: PK. 34 Cerrahpaşa - İstanbul - 34301

Tel: 589 11 41 Fax: 529 99 37

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt/Volume 1 Sayı/Number 2
Haziran/June 1993

Editör:
Vildan OCAK

Yardımcı Editör:
Cihat ŞEN
Umur ÇOLGAR

LOGOS
YAYINCILIK TİC. A.Ş.

Yıldız Posta Cad.
Sinan Apt. No: 36 D.66-67
80280 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: 288 05 41 - 288 50 22
Fax: 267 61 85

Baskı: Çiftay
Dizgi, Film: LOGOS A.Ş.

1993 yılı 4 sayı abone bedeli
120.000.- TL'dir (KDV dahil).
Abone olmak isteyenlerin
abone bedelini LOGOS
YAYINCILIK TİC. A.Ş.
254320 no'lu Posta Çeki
hesabına yatırmaları yeterlidir.

Yılda 4 kez,
Üç ayda bir yayınlanır

İÇİNDEKİLER

Diabetes Mellitus ve Gebelik	
<i>N. BAĞRIAÇIK</i>	63-69
Gebelikte ve Diabette Metabolik Değişiklikler	
<i>Z. ERSANLI</i>	70-74
Diabetik Gebede Diyet Düzenlenmesi	
<i>V. YUMUK</i>	75-76
Diabetik Retinopati ve Gebelik	
<i>M. KARAÇORLU</i>	77-79
Diabetik Nefropati ve Gebelik	
<i>U. ÜLKÜ</i>	80-81
Diabetes Mellitus Perinatal Morbidite ve Mortalite	
<i>T. ŞENER</i>	82-89
Diabetik Embriopati/Spontan Abortus: Prekonsepsiyonel, Konsepsiyonel Yaklaşım	
<i>L. ÖNDEROĞLU</i>	90-94
Fetal Makrozomi	
<i>A. KOÇ</i>	95-100
Diabetes Mellitus ve Fetal Akciğer Matürasyonu	
<i>Y. KİMYA, C. CENGİZ</i>	101-104
Diabet ve Gebelikte Klinik Yönetim	
<i>C. ŞEN, S. ULUDAĞ, R. MADAZLI, V. OCAK</i>	105-112
Gebelik Diabeti Etiyoloji ve Gebelik Sonrası Prognoz	
<i>Y. CEYLAN, G. ERKİLİNÇ</i>	113-117
Gebelik Diabeti	
<i>C. ŞEN, R. MADAZLI, S. ULUDAĞ, V. OCAK</i>	118-121
Diabetik Anne Bebeği	
<i>A. ARVAS</i>	122-127

Diabetes Mellitus ve Gebelik

Nazif BAĞRIAÇIK

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı ve Türk Diabet Cemiyeti Başkanı

İnsülinin keşfinden önce (1922) çok büyük sorunları olan diabetik gebe ve çocuğu bugün bilinçli ve erken tedavi yöntemleri ile büyük aşamalar yapmıştır, insülin keşfinden önce diabetik anne, diabete ait komplikasyonlar ile % 67 yaşama şansına, bu anneden doğan çocuk ise % 5-10 yaşama şansına sahipken, bugün bu oranlar annede % 100, çocukta ise % 97-98'e kadar yükselmiştir. Ülkemizde diabet klinikleri ile işbirliği içinde çalışan Kadın Doğum servisinde bu oran aynı düzeylere çıkmış durumdadır. Cerrahpaşa da bu koordinasyonun çok yararlı sonuçlarını son yıllarda diabetik gebelerimizden doğan hiçbir çocuğu kaybetmeyerek almış bulunuyoruz.

Diabet ve gebelik özelliklerine girmeden önce, diabetin etyopatogenezi, dolayısıyla tedavisindeki gelişmelerden bahsedeceğim.

Bilindiği gibi klinik diabet 3 grupta toplanmaktadır.

1-Genetik-Pankreatik Diabet (Tip I ve Tip II) 2-Gebelik Diabeti (Gestasyonel Diabet) 3-MODY Tip Diabet ve Uzakdoğu Diabeti (Malnut-risyon Diabeti)

Gebelik Diabeti Çoğunlukla Tip I de, az bir kısımda Tip 2 de oluşur. Bu iki tipin özelliklerini kısaca değineceğim.

Diabet etyolojisi: Kalıtım her ikr diabet tipi içinde söz konusudur. Fakat kalıtsal intikal tip 2 diabette % 80-90 iken Tip I de ancak % 40-45 oranında tesbit edilmektedir. Tip 1 de hastalığı hazırlayan veya ortaya çıkaran diğer faktörler olarak, HLA antijenleri önemli bir yer tutar, bilhassa B ve D lokusundan gelişen genlerin kodladığı B8-B15 ve DR3-DR4 antijenlerinin varlığı Tip I oluşumunu hazırlayan en mühim kalıtsal nedendir. Ayrıca bu tip diabette Oto-immunit ve buna bağlı antikorların varlığı da diabetin ortaya çıkmasında etken faktörleridir. Viru-

tik enfeksiyonlar pankreas Langerhans adacıklarında İNSÜLİTİS oluşturan ve organizmada immun reaksiyonun oluşmasına yani tetiğin çekilmesine neden olan faktörler içinde en mühim yeri tutar.

Mevsimsel diabet artışları ve mevsimlerde virütik enfeksiyonların sıklığı bunun en büyük kanıtıdır. Bugün insülitis oluşumuna neden olan 20'ye yakın virütik hastalık belirlenmiştir. (Koksaki, Ensefalomyokardit, Kabakulak, Reovirus, Su çiçeği, Kızamıkçık, Herpes ve Hepatit gibi).

Tip 2 etyolojisinde ise kalıtsal faktöre, çevre faktörleri dediğimiz, şişmanlık, gebelik bunların neden olduğu aşın insülin salınımı (hiperinsülinizm) ve bunun sonucu gelişen insülin direncinin olayı başlattığı ve kısır döngü ile bu olayın beta hücresi yetersizliğine gittiği kabul edilmektedir. İnsülin direnci oluşmasında dokularda, bilhassa adale dokusunda insülin reseptör veya post reseptör bozukluğunun mevcudiyeti ile glikoz transportörlerinin bozukluğunun da söz konusu olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bütün bu faktörlerin sonucu gelişen hiperglisemi'nin glikoz toksitesi yarattığı bununda beta hücresi insülin yapımı ve salımmını bozan en önemli faktör olduğu anlaşılmıştır.

Bugün diabetik bir hastada komplikasyonların oluşumunda hiperglisemi ve diabet süresi en önemli nedendir. Çünkü hiperglisemi diabetin en önemli komplikasyonları Nöropati ve Anjiopati'nin oluşumunu hazırlar. Şöyle ki Hipergliseminin devamı glikozla, proteinlerin enzimatik yolla (Hidroksilaz ve Galaktoziltransferaz) birleşmelerine ve Glikoproteinlerin oluşmasına neden olur. Glikoproteinler kapiler bazal membranlarında oturarak Bazal membran bozukluğunu yaparlar. Yine hipergliseminin devamı, non-enzimatik yoldan proteinlerin glikozilasyonuna neden olur ve glikolize hemoglobin dediğimiz maddeler ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma fonk-

siyonları bozulur ve kapiler doku hipoksisi oluşur. Hipergliseminin devamı ve insülin yetersizliği Sorbitol sentezinin artmasına onun sonucu olarak Fructose toplanmasına, hücrelerde ve dokuda bu maddelerin toplanmasıyla birlikte Myoinositol, ATP ve Aminoacid azalması olur. Dolayısıyla doku ve hücrenin osmolaritesi artar, enerji kaynakları azalır, bunun sonucu olarak da doku ve hücre dejenerasyonu oluşur. Ayrıca hiperglisemi kanda platelet Agregasyon ve aglutinasyonlarını artıran bir nedendir. Buda kapiler sahada endotel hücrelerinde plateletlerin yapışması ve kapiler damarlarda trombusların oluşmasını kolaylaştırır.

Bütün bu faktör ve olayları hatırlatmamdaki neden?

Diabetik bir gebede hangi tip olursa olsun anne ve çocuk sağlığı ve gebeliğin iyi sonlanması için bu komplikasyonların önlenmesi veya önlemlerinin alınması içindir. Bunlar önlenir, kan şekeri iyi ayarlanırsa diabetik anneden doğan çocuk ölümleri ideal düzeye iner.

Gebelikte Diabet Fizyopatolojisi:

Gebelik süresince, anne organizması maternal ve fetoplaster aktan dolayı ilave beslenmeye ihtiyaç gösterir.

Gebeliğin erken devresinde glikoz homeostazı östrojen ve progesteron düzeylerine ve ayrıca beta hücre hiperplazisi gereği olarak glikoza karşı insülin cevabı yüksektir. Glikozun periferik ütilizasyonunun artışı annede açlık kan şekeri düşmesine neden olur. İlk trimestirde hipoglisemi bu nedenlerle olur. Bu devre genellikle protein katabolizması ve Glukoneogenezinin arttığı devredir. Erken ve orta gebelik devresi maternal protein ve depolamanın olduğu devredir.

Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipogenezi artıran, lipolizi frenliyen bir olaydır. Normal gebelerde glucagon düzeyi süpresedir.

Gebeliğin ikinci yansında plasental laktojen hormon ve diğer plasental hormonlar etkisiyle glukoz ve amino-asid ütilizasyonu azalır.

HPL'nin Diabetojenik etkisi aşım insülin salgısına rağmen hücrelerin duyarlılığının azalmasındadır.

Gebeliğin ileri devrelerinde dolaşımdaki monositlerde insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı postreseptör bölgededir. Fakat bu devrede insüline glukoz cevabı non-pregnant devrenin iki katı kadardır. Gebeliğin ileri devrelerinde Karaciğerin glikojen depolaması azalır, mobilizasyonu artar.

Diabetik gebelerde 3. trimestrede insülin ihtiyacı artışı, normal gebelerde aynı devredeki endojen insülin artışıyla aynı değerlerdedir.

Sınırlı Beta hücresi rezervi olan gestasyonel diabetik kadınlarda, periferik insülin rezistansı diabetik durumu meydana çıkarır. Bu kadınlarda açlıkta trigliserid, HDL, VDL lipoproteinler yüksektir.

Plasenta, insülin, glucagon, GH, HPL gibi protein kökenli hormonları geçirmez.

Maternal starvation (açlık), keto-asidoza neden olur. Keton maddeleri plasentayı kolayca geçer ve fetusu etkiler. Devamlı anne hiperglisemisi fetus pankreasını stimüle ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur.

Tip I diabetik gebelerde eskiden ani çocuk ölümleri % 10-30 civarında idi. Ölü doğumlar genellikle 36 haftadan sonra ve genellikle vasküler komplikasyonları olan hastalar, kötü kontrollü anneler, polihidramniosu olanlar, makrosomia ve preeklampatik hastalarda görülür.

Fetusta extrameduler hematopoez varlığı gözlenmiştir. Bunun bozukluğu çok kere intraüterin kronik hypoxia ve çocuk ölümüne neden olur.

Anne diabeti, eritrositlerin oksijen salınımını bozduğu gibi, plasental kan dolaşımını da bozar. Keto-asidozda bu çok belirgin olur.

Uterus kan dolaşımının bozulması, genellikle fetus büyümesini engeller.

Keto-asidozdaki hipovolemi ve hipotansiyon (dehidratasyon) plasenta villusları arasındaki dolaşımı bozar.

Fetal karbonhidrat bozukluğu intraüterin hypoxia oluşumuna yardımcıdır.

Hiperinsülinemi, fetustan gelen veya eksojen menşeli olan oxygen kullanımını artırır. Bu da arteriel oxygen düzeyini azaltır, hipoxemia ortaya çıkar.

Konjenital malformasyonlar perinatal ölümlerin % 30-50 nedenidir.

Normal kadınlarda anomali % 2.9, IDDM kadınlarda anomali % 9 olup malformasyonlar genellikle 7. ci haftadan önce oluşur.

Acaba diabetle gebeliğin Hümorale ve Klinik ilişkileri Nelerdir?

Gebelik diabetojen bir olaydır. Neden?

1-Gebelikte endokrin pankreasın fonksiyonel durumu değişmiştir.

2-Pankreas Langerhans adacık hormonları Glucağon/İnsülin oranı değişmiştir.

3-Plasental hormonların aktiviteleri insülin etkisini önleyici yöndedir.

4-Periferik dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.

5-GUT hormonların salınım ve aktiviteleri ile insülin sekresyonu azalmıştır.

6-Target organların insülin reseptörlerinde azalma vardır. 7-Proinsülin salgısı artmıştır.

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbohidrat metabolizmasını etkileyen ve Gestasyonel Diabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Placenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen santral organdır. Diabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır. Diabetik annelerde ise ane diabetinin ağırlığı ile paralel olarak fetus hepatik glikojen ve trigliserid toplanması tespit edilmektedir. Buda çocuğu metabolik bozukluğa iten çok önemli bir faktördür (non-genetik transmisyon).

Gebelikte insülin ihtiyacında artış vardır. Bunun trimestrelere göre değişik oranları söz konusudur. Bu artışın nedenleri:

1-PLH'nun lipolitik etkisini önlemek için,

2-Plasentadan amino-asitlerin aktif transportunun temini ve lipojeniz için,

3-Plasental Steroid hormonların anti-insülin etkileri-

ni önlemek için,

4-Plasentanın degrade ettiği insülini karşılamak için daha fazla insüline gerek vardır.

Ülkemiz bakımından gebeliğin prediabetik bulgularının bilmesi ve gestasyonel diabetin iyi tanımlanması anne ve çocuk geleceği bakımından çok önemlidir (Tablo I ve II).

Gestasyonel diabet de periferik insülin rezistansı pankreas insülin rezervini bozan bir olaydır. Glikozun periferik dokularda utilizasyonu artar. Bu annenin kan şekerinin sarfına dolayısıyla açlık kan şekerlerinin düşmesine neden olur. diabetik annede gelişen keto-asidoz, organizmanın oksijen konsantrasyonu

Tablo I. Diabet ve Gebelik

1) Diabetin Gebeliğe Etkisi

- Spontan abortuslar artar
- Üriner infeksiyon sıklığı artar
- Preeklampsia fazladır
- Polyhidramnios olur
- Ölü doğum çoktur
- Plasenta bozuklukları vardır

2) Gebeliğin Diabete Etkisi

- Retinopatiji artırır
- Nefropatiji hızlandırır
- Nöropatiji artırır
- İnsülin gereksinimi artar
- Glikozüri sıklığı vardır
- Keto-asidoza meyil vardır.

3) Önlemler

- Diyet iyi tanzimi
- Erken insülin tedavisi
- Post partum çocuk bakımı önlemleri

Tablo II. Gebelik diabeti (gestasyonel DM)

- Düşük açlık kan şekeri, yüksek post-prandial kan şekeri
- Hiperlipidemi, hiperinsülinemi
- OGTT de glikoz tolerans bozukluğu
- Ailede diabet hikayesi varlığı
- Otuz yaşın üstünde olgular
- Şişmanlık/son zamanda aşırı kilo alma
- Gebelikte anormal gelişmeler
Glikozüri, hidramnios, toksemi, makrosomi, fetus gelişiminin duraklaması, tekrarlayan enfeksiyonlar
- Obstetrik hikayesi
In-utero veya neonatal ölümler (9-26 %), makrosomi (30-37 %), Konjenital malformasyonlar, prematürite, hidramnios
- Gestasyonel diabet tanımı en uygun 24-28 haftalarda konulur
- Tarama testi 50 g. glikozla, 1 saat < 140 mg %, sonra OGTT
- Gestasyonel DM de glikolize proteinlerin tanı değeri azdır.

nunun azalmasına dolayısıyla plasental dolaşımın bozulmasına neden olur. Fazla sıvı ve elektrolit kayıpları hipovolemi hipotansiyon ve insülin etkisinin değişmesine neden olarak fetus ölümlerini hızlandırır.

Diabetik annenin beslenmesi çok önemli bir sorundur. Konsepsiyondan önceki devrelerdeki beslenme, prenatal beslenme çocuk sağlığını etkileyen en önemli faktördür. 1941-1942 ikinci dünya savaşında Leningrad kuşatmasının arkasından Rusyada prematüre ve ölü doğumların arttığı, yine harp sonrası 1945-1946 Hollanda'da besinlerin vesikaya bağlanmasından sonra doğumlarda prematüre ve toksemi oranının arttığı görülmüştür.

Vanderbilt ve Burke günde 50 g. dan az protein ve 1500 kaloriden düşük diyetle beslenen gebelerde gebelik komplikasyonları yanında yeni doğan komplikasyonlarının arttığını büyük bir hasta serisinde göstermişlerdir.

Diabet, gebeliğe bazı yönden menfi etkilerde yapar.

- 1-Spontan abortuslar artar.
- 2-Üriner enfeksiyonlara meyil artar, pyelit ve pyelonefrit daha sık görülür. Bu da perinatal mortaliteyi arttırıcı faktördür.
- 3-Preeklampsi daha sıklaşır. Fetus'un korunması için, anne yatak istirahatine alınıp tansiyonu ayarlanmalıdır.
- 4-Polyhydramnios: Diabetik gebelerin 1/3 de oluşur. Prematüre ve konjenital doğumlara neden olur. 5-Plasenta anomalileri gelişir. Annenin damar komplikasyonları ve diabetinin ağırlığı ile paralel değişiklikler vardır. Atrofik, fibrotik villuslar, trombozis veya enfarkt gelişmiş bölgeler ve hyalinize olmuş sahalar çocuk beslenmesini bozan histopatolojik bulgulardır.

Diabetik Retinopati: Diabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Gebe bir diabetiğin gebeliği süresince bunların daha da ağırlaşmaması için önlemler almak gerekir. Tablo III de retinopatinin devreleri ve sorunlar özetlenmiştir. Bu tabloya göre ağır retinopatili diabetik bir hastanın gebe kalmasına izin verilmemesi gerekir.

Diabetik Nefropati: Diabetin mikroanjyopatik kom-

plikasyonun sonucu oluşan kapiler glomeruloskleroz pyelit ve pylonefrit sıklığı gebe diabetiklerin gebelikleri süresince karşılaştıkları sorunlar olarak görülür. Bu komplikasyonlar genellikle diabetin süresi ve ayarsızlığı ile paralellik gösterir. Tablo IV diabetik gebede nefropatinin gelişimin göstermektedir.

Beş devre halindeki gelişme hem erken tanı hem de tedavi bakımından çok önemlidir. Tablo V nefropatili bir hastada tedavinin ve gebeliğin ayarlanmasını göstermektedir. Buna göre mikroalbuminürinin tespiti kreatin klerensle hastanın kontrolü ve hipertansiyonla mücadele esas olmalıdır.

Hipertansiyon ve Gebelik: Nefropati olmaksızın da

Tablo III. Retinopati ve diabetik gebenin sorunları

- 1-Background retinopati:** İyi takip ve tedavi ile doğuma kadar sorumsuz gidebilir.
- 2-Proliferatif retinopati:** Gebelik süresince retinopatide ilerleme olur.
- 3-Neovaskülarizasyon başlamışsa:** Çok ciddi sorunlar gelişir, gebeliğe son vermek gerekir.
- 4-Hiperglisemi:** Birinci trimestride yüksek ise ileride retinopatinin ağırlaşmasına neden olur.
- 5-Hormonal değişimler:** Prolaktin artışı retinopatiye etkili değil, HPL ve progesteron yüksekliği, gebeliğin ikinci yansında retinopatiye menfi etki yapmaktadır (kapiller daralma ve iskemi). 6-Proteinüri ve **nefrotapi:** Retinopatiyi ağırlaştırıcı etki yaparlar.

Tablo IV. Diabetik gebede nefropati gelişimi

- 1-IDDM de % 30-40 böbrek komplikasyonu vardır.
- 2-Birinci dönem glomerul filtrasyonunun % 35-45 arttığı devre
- 3-Filtrasyonun artmaya devam ettiği ikinci dönem
- 4-Mikroalbuminürinin başladığı ve glomerul-filtrasyonunun normale döndüğü üçüncü devre
- 5-Makroalbuminürinin başladığı böbrek fonksiyonlarının bozulmaya ve hipertansiyonun gelişmeye başladığı dördüncü devre
- 6-Üremi tablosu ve hipertansiyonun yerleştiği beşinci devre (Bu gelişimin önlenmesi: İyi glisemi ayan, aşın proteinli gıda alımının önlenmesi ve hipertansiyon ile mücadele ile olur).

Tablo V. Nefropati ve diabetik gebenin sorunları

- 1-Gebeliğin başlangıcında böbrek normal ise gebelik süresince de gelişme olmaz.
- 2-Gebelik başlangıcında proteinüri (+), kreatin klirens normal ise, iyi kontrol ve takip ile gebelik devam edebilir.
- 3-Proteinüri 5-10 g/l üstünde ve hipertansiyon gelişmişse, ikinci trimestriden sonra sıkı kontrol ve devamlı yatak istirahati ile gebelik devam ettirilir.
- 4-Kreatin düzeyi % 3.0 mg geçerse, fetal yaşantı ile uyumsuzluk ortaya çıkar (Dializ veya gebeliğe son).
- 5-Tedavinin amacı: Kan şekerini öğlisemik düzeyde tutmaktır. Açlık % 100 mg Tokluk % 120 mg, altında ve HbA1C de % 6 mg altında olmalıdır (Yoğun insülin tedavisi).

ayrı bir sorun oluşturur. Tedavisi hem anjiopatinin önlenmesi, hem de retinopati ve nefropatinin ilerlemesini durdurmak bakımından gereklidir.

Diabetik anneden doğan çocuk da ayrı bir sorun ve önlem alınması gereken bir husustur. Diabetik anne çocuğunda hiperinsülinizm vardır. Bu neonatal hipoglisemilerin nedenidir. Hiperinsülinizmin neden olabileceği organik ve fonksiyonel bozukluklar şunlardır.

1-Bazı organların vital fonksiyonları ve matürasyonu bozulur

- a) Akciğerlerde hyalin membran hastalığı (RDS)
- b) Karaciğer ve kemik iliği eritroblastosiz fetalis (sanlık)
- c) Yağ dokusu ve lipid metabolizması artmış lipojenez (Macrosomia)
- d) Dalak retiküloendotelial sistem, hipoksemi (polisitemia)

2-İskelet dokusu: Gelişim halindeki bu doku insüline çok hassastır. Hemen neoformasyon başlar ve malformasyona neden olur.

Diabetik annelerden doğan çocukların prognozu konusunda yapılmış bazı çalışmalarda bu çocukların ileri yaşlarda

% 16 da OGTT sınırda bulunmaktadır % 18 de OGTT anormal bulunmaktadır % 1 de 20 yaştan önce diabetes mellitus gelişmekte % 8 de düşük insülin cevabı alınmakta % 28 de yüksek insülin cevabı % 36 de ilerde aşın kilolu duruma girmektedirler. Böylece, diabet ve gebelik sorununa genel hatlarıyla değinmiş ve erken tanı ve koruyucu önlemleri özetlemiş olduk.

Diabetik Gebenin Tedavisi

Diabetik gebenin tedavisi annenin sağlığını korumak, gebeliği süresince komplikasyonların oluşumunu minimal düzeye indirmek ve canlı, sağlıklı çocuk elde etmek demektir.

Bu gaye için alınması gerekli önlemler ve uygulanacak yöntemler tedavinin esasını oluşturur. Yalnız burada bilinmesi ve aynılması gerekli iki önemli durum vardır. Bunlardan biri diabetik bir gebenin takibi yani diabeti bilinen bir kadının gebe kalması ve onun

tedavisi, diğeri ise diabetik olmayan fakat gebelik süresinde diabeti ortaya çıkan (Gestasyonel Diabet) bir kadının tedavisinin düzenlenmesi. Diabeti bilinen bir hasta genellikle Tip 1 diabet çok az bir kısımda Tip 2 diabet olarak karşımıza gelir. MODY tip diabet olarak tanımlanan ve son yıllarda sıkça görülmeye başladığımız yaş olarak Tip 1 diabete uyan, fakat kan şekeri davranıştan ve klinik seyri Tip 2 ye benzeyen hastalarda gebelikle karşımıza geleceklerdir. Tip 1 diabetikler genellikle insülin kullanan hastalardır. Fakat Tip 2 diabetikler yalnızca diyetle idare eden veya OAD (Oral anti diabetik) kullanan hastalardır.

Gebe kalmak isteyen bir kadın veya gebelikle karşımıza gelen bir kadında yukarıda sınıflandırdığımız gruplardan hangisine uyduğunu çok iyi tesbit edip, tedaviyi ona göre yönlendirmelidir.

Bunun içinde Diabet tipi tayinin iyi ve sağlam yöntemlerle koymak gerekir. Bugün elimizde pankreas insülin, C-Peptid tayinleri yanında adacık antikorları (ICA) anti-insülin antikorları (AIA) ve oto antikorları (OA) gibi diabetin oluşumuna etkili faktörleri, dolayısıyla diabet tipini tayin eden metodlarımız mevcuttur. Bu metodlarla hastanın tipi tayin edildikten sonra gebeliğe izin vermek veya gebeliğin takip ve tedavisindeki metod ve ilaçları kullanmaya başlamak gerekir.

Tip 1 Diabetik kadın 30 yaşın altında bize geldiğinde eğer diabeti yeni başlamışsa İnsülin, C-Peptid düzeyleri çok düşük, ICA (+), AIA ve Oto Antikorlar (+) olabilir. Bu mutlak insülin tedavisi gerektiren bir hasta demektir. Bunlar müsbet olmadan yalnızca yüksek kan şekeri değerleri ile gelen hasta 30 yaşın altında ise bu MODY tip veya tanısı geç konmuş bir Tip 1 olabilir.

Tip 2 diabetik genellikle 30 yaşın üstündeki gebe kadınlardır. Bunlar ya aşın şişman, kan şekeri yüksek, hiperinsülinik yani insülin direnci gösteren hastalarda veya normal kilo veya zayıf olan kan şekerleri diyetle ayarlanabilen gebelerdir. Bu ikinci grubun ayırmında kan insülin düzeylerinin normal veya hiperinsülinemi göstermesi önemlidir. İnsülin direnci yapan neden tedavi esnasında göz önüne alınmalıdır.

Diabetik bir gebenin takip ve tedavisinde şu beş şart mutlak oluşturmali ve beraber uygulanmalıdır.

1-Gebe Diabetiği takip edecek koordine çalışan bir ekip oluşturulmalıdır.

- a) Kadın doğum uzmanı
- b) Diabet uzmanı
- c) Çocuk uzmanı
- d) Eğitimci ve Diet uzmanı

2-Hastanın eğitimi tedavinin esas unsuru olmalı ve gebeliğin başlangıcından önce düzenlenmeli. 3-Hastalığın tipi, kilosu ve komplikasyonların mevcut olup olmamasına göre çok ciddi diet önerilmeli. 4-Antidiabetik tedavi iyi seçilmeli, kan şekeri değerlerinin normogliselik düzeyde tutulmasına itina gösterilmeli.

5-Postpartum çocuk bakımı için önlemler alınmalı, 48 saatlik çocuk yoğun bakım ekibi ve hazırlığı yapılmalı.

Koordine Çalışan Ekip: Bu çalışma sözde kalmamalı, mutlaka aylık veya haftalık toplantılarla hastalar ve sonuçlar gözden geçirilmeli, ekip elemanlarının birbirini kolayca bulabilecekleri birimler buraya alınmalı, en ideali ise Joslin Clinic ve Gentofto Clinic'te olduğu gibi "Gebe Diabetik Takip" ünitesi ve polikliniği oluşturulmalıdır. Bu poliklinik ve üniteye yukarıda belirtilen ekip elemanları haftanın muayyen günü mutlaka hazır bulunmalıdırlar. Gelen hastalar her branş elemanı tarafından ayrı ayrı görülüp poliklinik sonunda toplu konsültasyonla hastaya öneriler verilmelidir. Bunun için standart takip cetvelleri ve listeleri ile yapılması gerekli kan tahlilleri ve laboratuvar istek formları hazır olmalı ve tabii ki bu çalışmalar günümüz gereği olarak bilgisayar sistemi ile değerlendirilip, yürütülmelidir.

Hasta Eğitimi: Her hastalıkta olduğu gibi diabetik hastalarda ve diabetik gebeler de eğitim tedavinin esas unsurudur. Genç bir diabetliye, gebe kaldığı zaman karşılaşacağı durumlar, alması gerekli önlemler gebelikten önce başlayarak, doğum sonuna kadar mutlaka anlatılmalıdır. Kan şekeri düzeylerinin anede oluşturacağı yan etkiler ve çocuk sağlığı ve doğuma etkileri mutlaka öğretilmelidir. Bunun için "Self Monitoring" dediğimiz kendi kendine kan şekeri tayinleri öğrenmeli ve gebelik süresince hergün, ve gerektiğinde günde birkaç defa kan şekeri profilleri tayin edilmelidir. Glikozüri ve asetonürinin öne-

mi mutlaka anlatılmalı, çocuğa yapacağı yan etkiler ve alınması gerekli önlemler belirtilmelidir. Hipogliseminin klinik bulguları iyice öğretilerek, hipogliseminin çocukta yapacağı zararlar anlatılmalıdır. Toksemi ve preeklampsi ve bunun sebepleri ve zararları anlatılarak, alınması gerekli önlemler öğretilmelidir.

Diet Önerileri: Diet tedavisi Dr. Yumuk tarafından anlatıldığı için ben yalnızca prensiplerden bahsedeceğim. Beslenmenin anne kan şekeri lipid metabolizması ve komplikasyonları üzerindeki yan etkileri kadar. Doğacak çocukta yapacağı komplikasyonları yönünden üzerinde durulması en önemli hususlardan biridir. Beslenmeyi prematernal beslenme, yani gebelikten önce iyi ve ayarlı beslenme, prenatal beslenme, yani gebelik süresince iyi beslenme şeklinde değerlendirmek gerekir. Yapılan çeşitli çalışma ve gözlemler prematernal beslenmesi kötü kadınlarda prematüre doğum ve ölü doğum oranının daha fazla olduğunu (1941-1942 Leningrad kuşatması), çocuk boylarının kısa ve kilolarının düşük olduğu (1945-1946 Hollanda) kötü beslenen kadınlarda prematürite, konjenital defekt, erken doğumun fazlalığı (Burko-Boston) tarafından bildirilmiştir. Yine gıda içeriğinde gebelik komplikasyonları ve çocuk komplikasyonlarını artırdığı, günde 50 gr dan az protein ve 2000 kaloriden az diyetle beslenen gebelerde tesbit edilmiştir (Lan-derbilt).

Bunun için gebe diabetlinin dietinde şunlara dikkat edilmesi gereklidir.

1-Gebelik öncesi ve gebelikteki kilo kalori düzenlenmesi ile ayarlanmalı.

2-Günlük bazal besin ihtiyacına, 300 kalorilik fazla gıda, 30 gr ek protein 30-60 gr elementer Fe ve 400 mg calcium ilave etmeli. 3-Öğün sayısı, yaşam şekline göre ayarlanmalı. 4-Düzenli beslenme ve egzersiz ihmal edilmemeli. 5-Alkol ve sigara yasaklanmalıdır.

Antidiabetik Tedavi: Antidiabetik tedavi yalnız diyetle normoglisemik kan şekeri sağlanamayan diabetik gebelerde uygulanmalıdır. Bunun için gebelikte glisemik kontrolün sınırları iyi bilinmelidir. Genellikle kabul edilen kan şekeri değerleri şöyledir.

Kahvaltıdan önce 60-90 mg % (3.3-5.0 mmol/L)

Preprandial	60-105 mg % (3.3-5.8 mmol/L)
1 saat. Post Prandial	<140 mg % (<7.8 mmol/L)
2 saat. Post-Prandial	<120 mg % (<6.7 mmol/L)

Antidiabetik tedavi denildiği zaman, mutlaka insülin tedavisi anlaşılmalıdır. Oral Antidiabetikler çocukta ki komplikasyonları yönünden kullanılmazlar. Son yıllarda Sülfonilürea ve Biguanid kökenli olmayan yeni bazı antidiabetikler ile barsaktan glikozun emilimini önleyici (Alfa glikoz inhibitörlerinin) ilaçların kullanılabileceğine dair yazılar olmasına karşılık, bunların plasentayı geçmeleri nedeniyle yinede hipoglisemik ve teratojenik etkileri olabileceği ileri sürülmektedir.

İnsülin Tedavisi: İnsülin tedavisi, Tip 1 diabetli hastalarda tedavinin esas unsurudur ve zaten kullanılmaktadır. Fakat Tip 2 gebelerde ve gestasyonel diabetikler de küçük dozlarda kullanılmaları çocuk riskini mutlaka azalmaktadır.

1-Eğer programlı ve karşılıklı işbirliği ile hazırlanmış bir gebelikte mutlak gebelikten önce iyi ayar temin edecek insülin ayarlaması yapılması gerekir. Bu süre gebelikten 1-2 ay önce başlamalıdır. 2-Malformasyon, abortus, erken doğum riskini azaltmak içinde 10. hafta sonuna kadar yoğun insülin tedavisi şeklinde devam etmelidir. 3-20 ci haftadan sonra, eğer anne kan şekeri çok büyük oynamalar göstermiyor ve keto-asidoza meyilli değilse normal insülin rejimine geçilmelidir.

Gebe Diabetikte İnsülin Kullanım Şekilleri

Gebelikten önce: Eğer hasta daha önceki gebeliklerinde komplikasyon gelişmiş ve canlı ve sağlıklı çocuk elde edilmemişse, bu tip hastalara yoğun insülin tedavisi başlanılır. Yoğun insülin tedavisi iki şekilde olur. Birincisi Human insülinlerin kısa etkili olanlarından sabah, öğle ve akşam kan şekeri durumuna

göre 8 ile 20 üniteye kadar yemek öncesi injeksiyon ve Human İnsülinin uzun etkili olandan gece yatma zamanından önce 10-20 ünitelik bir doz verilir.

İkinci yoğun insülin şekli İnsülin Pompaları ile devamlı cilt altı insülin verme bu pompalar Human kısa etkili insülin kullanılır. Hastanın kan şekere göre bazal 15-50 ünitelik devamlı doz ile öğünlerden önce kan şekere göre yine pompanın bir düğmesine basarak verilen 6-10 ünitelik insülin ilaveleri ile olur. Bu tatbikat hasta iyi eğitilerek tamamen kendi kontrolüne bırakılır. Bu şekildeki tatbikat Cerrahpaşa Diabet ve Metabolizmi servisinde ve Türk Diabet Cemiyetinde 5 yıldır kullanılmakta ve çok sağlıklı sonuçlar alınmaktadır.

Gebelik başladıktan sonra bu iki şekil yoğun tedavi 20 haftaya kadar devam eder. Eğer hasta devamlı kontrol altında kalabilecek, ve kan şekeri devamlı takip edebilecek bir hasta ise bu tedavi şekli gebelik sonuna kadar devam edebilir.

Aksi durumlarda, sabah akşam karışık (mikstard) ve gece yatarken uzun etkili insülin şekli gebeliği sağlıklı sonlandırır. Hiçbir zaman günde tek doz insülin ile ayar temin edilemez. İnsülin gereksinmesi az olan vakalarda bile küçük doz fakat çift doz insülin kullanmak zorunlu ve yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. **Passa P, Vague P:** Diabetes and grossesse. Diabete and Metabolisme 16(2):114-120,1990.
2. **Leblanc H:** Le traitement antidiabetique at la surveillance chez la diabetique encunte. Diabete et Metabolisme 16:120-124,1990.
3. **Mintz DH, Cutfield RG:** Diabetes mellitus and pregnancy. Diabete Mellitus. E. Lilly Clinical Research 1(13):226-231,1986.
4. **Baird JD:** The state of the art in diabetic pregnancy, diabetes Mellitus Pathophysiology and Therapy. Springer Verlag, Bayer Symposium 267-262, 1988.
5. **Lauden MB, Gabbe SG:** Diabetes and pregnancy. Diabetes and Pregnancy, The medical Clinics of North America 72 (6): 1493-1498,1988.
6. **Hare JW:** Pregnancy and diabetes: Joslin's Mellitus 33:698-711,1985.

Gebelikte ve Diabette Metabolik Değişiklikler

Zeynep ERSANLI

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı

Gebelik süresince sağlanan metabolik denge, annenin yaşamı ile beraber fetusun büyüme ve gelişiminin de devamını sağlamaya yönelik olarak bazı değişiklikler göstermektedir. Fetusa gerekli olan bütün essansiyel maddeler anneden sağlanmaktadır. Glukoz hızlandırılmış diffüzyonla, aminoasitler ise aktif transportla plasentadan fetusa geçmektedir. Normal bir insanda 2.5 mg/dl olan glukoz tüketimi fetusta 6 mg/dl kadardır. Anneden fetusa doğru olan bu sürekli nakil nedeniyle annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan bir kadından yaklaşık 10-20 mg/dl daha düşüktür. Aminoasit düzeyinde de benzer şekilde bir düşüş gözlenmektedir^(1,2).

Anne fetus için büyük önem taşıyan bu maddelerin korunması amacıyla kendi enerji gereksinimini ön planda yağlar üzerinden sağlamaktadır. Maternal metabolizma bu esasa dayanarak gebelik dönemlerine göre değişen bir denge halinde düzenlenmiştir. Gebeliğin ilk yansında gıda alımını takiben annenin yağ depolan artarken, gestasyonun son dönemlerinde özellikle uzayan açlık hallerinde bu depolanmış olan yağ kitlesinin yıkılması ağırlık kazanmaktadır. Artmış bir anabolizma ile hızlanmış bir katabolizma arasında oluşan bu denge ilk kez Freinkel ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1 ve 2)^(2,4).

GIDA ALIMI VE ANABOLİZMA ARTIŞI

Gebelik süresince beklenen 12.5 kg'lık vücut ağırlığı artışının yaklaşık 3.5 kg kadan yağ dokuya, diğer miktarlar ise gebelik ürünlerine, uterusu, büyüyen meme kitlesine, maternal kan volümü ile interstisyel sıvının artışına ve fetusa aittir. Erken dönemde gözlenen yağ doku artışı gebeliğin ortalannda en yüksek düzeyine ulaşır ve yaklaşık 30000 Kcal'lık bir yedek enerji içerir. Bu ekstrauterin anabolizma, daha ileride fetusun büyümesi ile birlikte artacak olan intrauterin anabolik olaylara destek olma görevini üstlenmiştir⁽¹⁾.

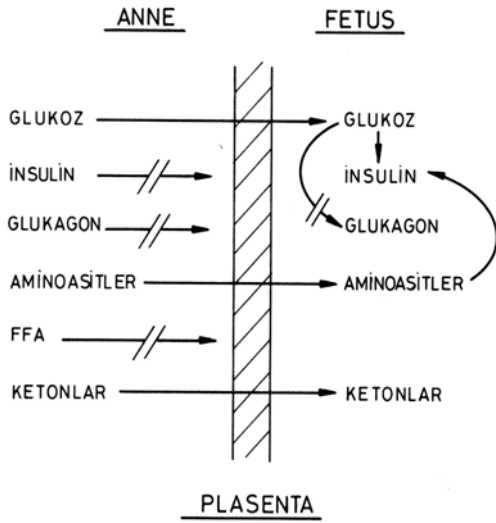
AÇLIK VE HIZLANMIŞ KATABOLİZMA

Fetusun özellikle 3. trimesterde hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile esansiyel maddelerin geçişi de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkılımı üzerinden sağlarken; glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa nakledilmektedir (Tablo 1)⁽⁵⁾.

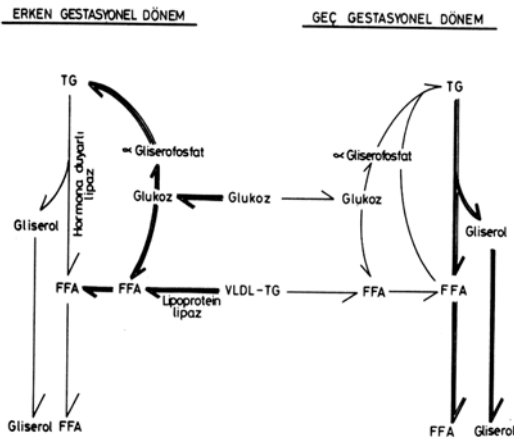
Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan volümünün artışı, ile beraber glukozun dağılım volümünün de artışı anne glukozunun açlıkta 45-50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır⁽¹⁾. Bu belirgin hipoglisemi insülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra beta-hidroksibütirat ve asetoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsulinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma FFA ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir⁽⁶⁾.

Lipoprotein lipaz aktivitesi terme doğru giderek azalmaktadır. Bu azalma plazmadaki trigliseridlerin lipojenezde kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Maternal karaciğer, trigliseridler için bir reseptör gibi yol oynamakta ve ketojenez daha da artmaktadır. FFA ve trigliseridler plasenta engelini aşamazken, oluşan keton cisimleri plasentadan kolayca geçmekte, fetusta enerji kaynağı ve lipojenik substratlar olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr'lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır^(7,8,9).

Özetlenecek olursa, gıda alımı gebe kadında özellik-



Tablo 1.



Tablo 2.

le son trimesterde daha da ağırlık kazanan bir insülin direnci, hiperinsulinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. İlk trimesterde artmış olarak gözlenen lipogenez gestasyonun son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakta ve giderek artan periferik insülin direnci bu dönüşümü sağlamaktadır.

Tablo 2 de özetlendiği şekilde, gebeliğin ilk yansında karaciğer dışı dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Trigliseriden zengin lipoproteinlerin (VLDL) ve şilomikronlar hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokuya girişini hızlandıran lipoprotein lipaz, lipojenezi arttıran en önemli enzimdir. Erken gestasyonel dönemde FFA'nın yağ dokuya girişi ve trigliserid-

lere reesterifikasyonu hızlanmıştır. Anne, aldığı glukozu da alfa-gliserofosfat üzerinden trigliseridlere dönüştürmektedir. Sonuçta yağ hücreleri hipertrofiye uğramakta ve yağ doku kitlesi artmaktadır. Yağ hücrelerinin sayısında ise herhangi bir artış saptanmamıştır. Gebe kadınlarda gıda alımını takiben plazma FFA, gliserol ve 3-hidroksibütirat düzeylerinde düşme saptanması bu bilgileri destekleyen verilerdir^(7,8,10).

İnsülin, gebeliğin ilk dönemlerinde gözlenen anabolizma artışından sorumlu olan başlıca hormondur. Eğer ortamda yeterli insülin bulunmazsa lipojenez yerine lipoliz ve ketogenez ağırlık kazanmaktadır⁽¹¹⁾. Gebelik sırasında, kontra-insülin bir hormon olan glukagon düzeyinin glukoz ile daha kolay baskılanabildiği saptanmıştır. Ancak glukagon salgısının aminoasitler tarafından uyanabilirliğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir. Glukoneoliz, glukoneojenez ve ketojenez yapabilen glukagon, katabolik etkilere sahiptir. Plazma glukagon düzeyinin gıda alımı ile kolayca baskılanabilmesi, anabolik etkilerin ağırlık kazanması ile sonuçlanmaktadır⁽¹²⁾. İlk trimesterde insülinin duyarlılığında daha henüz herhangi bir azalma gözlenmemektedir.

Gebeliğe özgü olan postprandial hiperglisemi ve artmış insülin salgısı, glukagonu kolayca baskılamakta ve bunun bir sonucu olarak aminoasitlerin glukoneojenezde kullanımı da azalmaktadır. Böylece gıda ile alınan aminoasitler fetusun kullanımına ayrılmaktadır. Uzayan açlık hallerinde ise, karbonhidrat düzeyindeki düşmeye rağmen sürmekte olan hiperaminoasidemi, glukagon salgısının devamını sağlamakta, plazma insülini ise düşmektedir. Bütün bu faktörler glukoneojenezi arttırmakta ve bu defa da hipoglisemiyi önlemektedir⁽¹³⁾.

GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN

Gebelikte, önceki bölümde özetlenen nedenlerden dolayı ortaya çıkan açlık hipoglisemisi yanında belirgin bir tokluk hiperglisemisi de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda gebelerde tokluk kan şekerinin gebe olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Aynı yükseklik İV glukoz verilmisinden sonra da ortaya çıkmaktadır. Özellikle 3. trimesterde belirginleşen tokluk glukoz artışının yanında, hem bazal hem de uyarılmış insülin salgısının

da yüksek oluşu gebelikte insüline karşı duyarlılığın azaldığını düşündürmektedir. Fisher ve ark. tarafından insülin klamp ve minimal model teknikleri ile yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının gebelik öncesi düzeyin yaklaşık % 80'ine kadar indiğini göstermiştir. İnsülin direncinin etkilediği, en önemli hedef doku olan kas, fosfofruktokinaz ve piruvatkinaz aktiviteleri ile glukoliz gebe kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ^(11,14).

İnsülin düzeyleri ise gebelik öncesi dönemin yaklaşık 1,5-3 katına çıkmıştır ⁽¹⁵⁾. Pankreas adacık hücrelerinin glukoz ve aminoasit uyarısına duyarlılığının arttığı ve daha fazla insülin salgıladığı gösterilmiştir. Özellikle beta hücrelerinde gelişen hipertrofi ve hiperplazi de yine gebeliğe özgü durumlardır ⁽¹⁵⁾.

Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine maternal pankreas yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttırmazsa gestasyonel diabetes ortaya çıkmaktadır. Gestasyonel diabetes % 1-3 olguda gözlenmektedir. Gillmer ve Persson 3. trimesterdeki gestasyonel diabetlilerde yaptıkları araştırmalarda gün boyu ortalama plazma glukozunun normallere göre daha yüksek olduğunu, ortalama insülin düzeyinde ise değişime gözlenmediğini saptamışlardır ^(15,16).

Ancak başka çalışmalarda ise gestasyonel diabette bazal ve uyarılmış insülin şahtının daha düşük olduğu bildirilmiş, hem erken faz insülin şahtının anlamlı olarak azaldığı, hem de pik plazma düzeylerine daha geç ulaşıldığı gösterilmiştir. Plazma insülininde oral glukoz verilmesinden sonrada beklenen artış olmamıştır. Gestasyonel diabetli olgularda insülin duyarlılığı da anlamlı derecede etkilenmekte, insülinojenik indekste azalma gözlenmektedir ⁽¹⁵⁾.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçememektedir. Fetus ise 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi direkt olarak annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısı ile annede hiperglisemi varsa fetusda da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle son trimester de ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrosomi başta olmak üzere birçok komplikasyondan sorumlu tutulmaktadır ^(3,17).

LİPİD METABOLİZMASI

Gebelikte 36-39. haftalarda en yüksek düzeyine ulaşan plazma trigliserid, kolesterol ve fosfolipid artışı gözlenmektedir. FFA, gliserid ve keton cisimlerinin gebeliğin değişik dönemlerinde ne şekilde metabolik rol oynadıkları daha önce özetlenmişti. Plazma trigliserid artışı ön planda VLDL düzeyindeki artışa bağlıdır. VLDL endojen trigliseridleri taşıyan en önemli lipoproteindir. VLDL trigliseridinin kaynağı ise başlıca karaciğerde sentezlenen serbest yağ asitleridir. Anne karaciğerinde serbest yağ asitlerinden trigliserid sentezi artışını sağlayan başlıca hormonal faktör son trimestere doğru progressif bir artış gösteren östrojendir ⁽¹⁸⁾.

Periferik VLDL trigliseridlerin hidrolizini hızlandıran lipoprotein lipaz aktivitesinin 3. trimesterde azalmış olması da hipertrigliseridemiye arttırmaktadır. Anne trigliseridleri bir yandan süt sentezinde kullanırken, bir yanda da karaciğerde keton cisimlerine yıkılım artmaktadır. Meme glandlarındaki lipoprotein lipaz aktivasyonu süt sentezini hızlandırmaktadır ⁽⁷⁾. Gebelikte LDL ve HDL deki trigliserid oranlarında da artış mevcuttur. Bunun yanında HDL kolesterol de artmıştır. VLDL trigliseridlerin yanında kolesterol de içerdiğinden plazma kolestrolü de yükselmektedir.

PROTEİN METABOLİZMASI

Gebelikte proteinleri ve nitrojeni fetusun gereksinimi için korumaya yönelik bir maternal metabolizma gözlenmektedir. Anne kendi enerji gereksinimini proteinler üzerinden sağlamamakta, ve aminoasitler sürekli olarak fetusa taşınmaktadır.

Gestasyonel diabetes ortaya çıkması ile beraber 10. haftadan itibaren annede glukoz ile serum proteinleri artmaya başlar. Yapılan çalışmalar glukozile hemoglobin A fraksiyonu olan HbA_{1c}'nin 14. haftada en yüksek düzeyine ulaştığını 26. haftaya kadar düşme gösterdiğini ve takiben terme kadar sabit kaldığını, ancak ortalama değer normal gebelerden anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Fetal anomaliler ile HbA_{1c} arasında saptanan ilişki bunun özellikle gestasyonel diabetes riski taşıyan olgularda ilk trimesterden itibaren araştırılması gereğini vurgulamaktadır ^(19,20).

GEBELİKTE HORMONLARIN METABOLİK ETKİLERİ

PLASENTAL HORMONLAR:

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Plasentadan salgılanan ve terme kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile direkt ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son trimesterde gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki (Tablo 2) aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile korelasyon gösteren düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır^(18,21).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise corpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, 2. trimesterden itibaren terme kadar sürekli bir artış göstermektedir⁽¹⁾

Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, herbiri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir^(11,14)

Koriyonik gonadotropin (hCG): 1. trimesterde başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve terme kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber corpus luteumdan pro-

gesteron salınımını artırdığı, steroid prekürsörlerden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir^(14,21)

DİĞER HORMONLAR:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta aynı zamanda açlık insülin düzeyinde yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diabetojenik bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir^(13,21).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin terme kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve lipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diğer diabetojenik eğilimden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir⁽²²⁾ GH düzeylerinde gebelikte ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını etkileme olasılığını uzaklaştırmaktadır⁽²³⁾.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolu sürekli bir artış göstermekte ancak diurnal ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle 3. trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazma bağlı kortizolünü artırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin - reseptör etkileşimini azaltan kortizol kontrinsüliner bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır⁽²⁴⁾

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'in etkileri baskın iken, giderek hPL aktivitesi artmaktadır. Sonuç olarak ise 3. trimesterde pik düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

Eritrosit ve monositlerde yapılan araştırmalar bu hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayı ve affinite-sinde gebelikle ilişkili anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Hatta son trimesterdeki obez olmayan normal gebelerde, gebe olmayan luteal fazdaki kadınlardan daha yüksek oranda bir insülin - reseptör etkileşimi saptanmaktadır^(25,26)

Bütün bu araştırmaların kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer gibi insülinin hedef dokularında değilde, periferik kan hücrelerinde yapılmış olması bazı tartışmalara yol açmaktadır. Nitekim insülinin yağ hücrelerine bağlanması son dönemdeki normal ve de diabetik gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç insülinin hedef dokulardaki reseptörleri ile etkileşiminde yer alan bazı bozuklukların insülin direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak tek nedenin bu olmadığı, bazı post reseptör defektlerin de insülin direncine yol açabileceği yönünde araştırmalar halen sürdürülmektedir^(14,27).

Plesantaya özgü insülinazların insülin yıkılımını artırdığı bilinmekle beraber insülinin yanlanma ömrünün ve klirens hızının önemli ölçülerde etkilenmediği saptanmıştır^(21,28).

Etyolojisi ne olursa olsun gelişen insülin direnci diabetojenik bir eğilim ortaya çıkarmaktadır. Eğer anne pankreası artan insülin gereksinimini karşılayabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diabet varsa insülin ihtiyacı 1.5-3 kat artmaktadır. Fetal malformasyonların ve yeni doğanda gözlenen komplikasyonların annede ki glisemi düzeyi ile direkt ilişkisi her zaman göz önünde bulundurulmalı ve gebe kadının metabolik değişiklikleri çok iyi izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brody A, Veland K, Kase N: Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange, p:247-272,1989.
2. Wilson JD, Foster DW: Williams textbook of endocrinology. WB Saunders company, 8th Edition pp:993-1005, 1992.
3. Marble A, Krall LP, Bradley RF: Joslin's diabetes mellitus. Lea and fediger, Philadelphia, 12th Edition p:698-711, 1885.
4. Daniel RR, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes 23:771-776, 1974.
5. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. Diabetes 40 suppl 1991.
6. Persson B, Lunell NO: Metabolic control in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 122:737,1975.
7. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: Effect of post maturity. Metabolism 32:333-341,1983.
8. Gillmer MDG, Beard RW, Oakley NW: Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. Br Med J 2:670-673,1977.
9. Hervey E, Hervey GR: The effects of progesterone on body weight and composition in the rat. J Endocrinol 37:361,1967.
10. Knopp RH, Herrera E, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy: VII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. J Clin Invest 49:1438,1971.
11. Köhl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. Diabetes (suppl 40) 3:18-24, 1991.
12. Luhl C, Hoist JJ: Plasma glucagon and the insulin/glucagon ratio in gestational diabetes mellitus. Diabetes 34(suppl 2):66, 1985.
13. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. Metabolism 26:151-156,1977.
14. Cousins L: Insulin sensitivity in pregnancy. Diabetes (40 suppl). 2:39-43,1991.
15. Tattersall R, Gale E: Diabetes clinical management. Churchill Livingstone, New York p:156-170, 1990.
16. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy: Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 34:380, 1989.
17. Davidson JK, Clinical diabetes mellitus, 2nd Edition: Thieme Medical Publishers Incp. p:619-639, 1991.
18. Gluek CJ, Fallat RW, Scheel D: Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. Metabolism 24:537, 1975.
19. Brownlee B, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetik complications. Ann Intern Med 101:527,1984.
20. Schwartz HC, King KC, Schwartz AL: Effects of pregnancy on hemoglobin A1c in normal, gestational diabetic and diabetic women, diabetes 25:1118,1976.
21. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. Vol 21, 2:433-456, June 1992.
22. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopper A. (Eds): Endocrinology in pregnancy. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; pp 161-175, 1983.
23. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V: Growth hormone levels in diabetics: Correlation with the clinical control of the disease. Diabetes 25:167,1976.
24. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. Br Med J 1:657, 1970.
25. Lerrario AC, Wajchenberg BL, El-Andere W: Sequential studies of glucose tolerance and red blood cell insulin receptors in normal human pregnancy. Diabetes 34:780, 1985.
26. Moore P, Kolterman O, Weyant J: Insulin binding in human pregnancy: Comparison to the postpartum, luteal and follicular states. J Clin Endocrinol Metab 52:937,1981.
27. Pagano G, Cassader M, Massobrio M: Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic state. Horm Metab Res 12:177,1980.
28. Posner BI: Insulin metabolising enzyme activities in human placental tissue. Diabetes 22:552, 1973.

Diabetik Gebede Diyet Düzenlenmesi

Volkan YUMUK

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı

Diabetik gebede diyet düzenlenmesi, normal gebedeki enerji gereksinimine göre, diabetik diyet hazırlanmasıdır. Bugüne kadar üzerinde durulan yaklaşımlar total açlıktan yalnızca karbohidrat ve yağların miktarının hafifçe ayarlandığı geniş bir yelpazeden oluşmuştur. Diabetik gebede açlık ketonemisi, postprandial hiperglisemi ve gestasyonel diabeti olanların büyük bir kısmının obez olduğu göz önünde bulundurulduğunda, diyet uzmanları ve hekimlerin diabetik gebe beslenmesinin kantitatif ve kalitatif regülasyonunda ne kadar büyük bir savaşım verdiği ortaya çıkmaktadır.

Amerikan (1979), İngiliz (1980) ve Kanada (1981) Diabet Cemiyetlerinin beslenme komiteleri, diabetik diyetle yağ oranlarının düşürülmesi ve karbohidratların büyük bir kısmının kompleks karbohidrat (KH) ve kaynağının lifli gıdalardan gelmesi konusunu vurgulamışlardır. Önerilen modifiye diyet bileşimi % 50-60 karbohidrat (KH) % 12-20 protein, % 10'dan az sature yağ asitleri, % 10'a kadar poliinsature yağ asitleri ve geri kalanı ise monoinsature'den oluşmaktadır.

Gebe İçin Değişiklikler:

Diabetik gebe için kalori ihtiyacı bireysel olarak hesaplanmalı ve o kişinin gebelik öncesi ağırlığı ve gebelik süresince ağırlık artışı göz önünde tutularak değişiklikler yapılmalıdır. Zayıflatıcı diyet kesinlikle önerilmemeli ve gebelik boyunca kazanılması gereken ağırlık 10-12 kg olmalıdır. Tüm gebeler olası teratojenik etkisi nedeniyle alkol ve tatlandırıcı kullanımı yasaklanmalıdır. Öğünlerin zamanlaması ve içeriği tip 1 diabetliler için önemlidir. Tip 2 diabeti olan obez gebeler için düzenli egzersiz ile birlikte düşük kalorili ve sature yağlardan fakir bir diyet uygundur. Zayıf tip 2 diabetliler için ise sık fakat hafif öğünler (sature yağdan fakir, kompleks KH tan zengin) önerilmektedir. Gebelik öncesi 90-140 kg aralı-

ğında ağırlığı olanlara uygulanan günlük 1500-1700 kalorilik diyet ketonun riski olmaksızın normal fetus gelişmesini sağlayabilmektedir. Zayıf diabetik gebede ise 36 Cal/kg dan az olmamak kaydıyla 2000-2400 Cal arasında diyet verilmektedir.

Diabetik gebede yanıtlanması gereken ana sorular şunlardır: 1) Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diabeti olanlar için diyet düzenlemede hangi metabolik faktörler önemlidir? 2) Hangi diyet hem annenin hem de fetusun büyüme ve gelişmesi için gerekli enerjiyi en iyi biçimde karşılayabilir? Tablo I karbohidrat entoleransı olan gebelerde beslenme önerilerini göstermektedir.

Gebelikte günlük bazal ihtiyaca ek olarak 300 kalorilik bir fazlalık ilave edilmiştir. 30 g/gün ek protein (1.3 g/kg), 30-60 mg elementer demir ve 400 mg kalsiyum, 400 mikrog. folik asit ve tüm vitamin ve mineralleri içeren diyet ve preparatlar uygulanmalıdır. Yüksek KH ve 40-50 g posa içeren, yağdan fakir diyet tok tutar ve konstipe edici özellik taşımaz. Tek dezavantajı intestinal gaz artışı, sık defekasyon ve

Tablo I. Karbohidrat entoleransı olan gebelerde beslenme önerileri

Tip 1	Tip 2, Gestasyonel Diabet
<ol style="list-style-type: none">1. Öğün sayısı ve aralıkları, yaşam biçimi ve fizik aktiviteye göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.2. Düzenli beslenme ve egzersiz izlenmeli ve egzersiz öncesi karbohidrattan zengin gıda alınmalıdır.3. Glukoz ve glukoz içeren disakkarid (sukroz...) yasaklanması. Diyetin % 50-60'ını kompleks karbohidratlar, % 12-20'sini protein, sature yağlar < % 10 ve yağların geri kalan kısmı da ansature olanlar oluşturmaktadır.4. Alkol ve kalorisiz tatlandırıcılar yasaktır.	<ol style="list-style-type: none">1. Doğum öncesi normal ağırlığa ulaşılmasına çalışılmalıdır.2. Ağırlık artışı her hafta dikkatle izlenmelidir. Zayıflama veya ağırlık artışının optimal değerden az olması kesinlikle önerilmez.3. Ara öğünler verilmez. Gece ara öğün önerilir.

Tablo II. Gebelik ve laktasyonda beslenme rehberi

Besin Grubu	Maddeler	Günlük Öğünler Gebelik	Laktasyon
Süt (200 ml)	Protein, yağ, karbohidrat vit. A,D,E,B2,B6,B12, Ca,P,Mg,Zn	4	4
Et (60 g)	Prot., Yağ, Fe, B1,B6,B12, niacin,P,Zn,	3	3
Tahıl (bir dilim ekmek)	KH,B1,B2,Fe,P,Mg,lif	4	4
Yeşil yapraklı sebze	vit. A,E,B2,B6,Fe,Mg,lif	2	2
Yeşil sebze narenciye	vit. C, lif	1	1
Diğer meyva ve sebzeler	vit.A,E,B kompleks,Mg, P Zn,lif	1	1

karın ağrısına neden olabilmektedir. Gebelikte beslenmenin temel unsurları laktasyon süresince de geçerlidir. Postpartum dönemde de anne diyet düzenine ve miktanna uyum göstermelidir. Tablo II gebelik ve laktasyonda beslenme için yol göstermektedir.

Tip 1 Diabetli Gebede Diyet Düzenlemesi:

Tip 1 diabetli gebede bazı değişkenleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir: Bunlar ilk muayenede gebeliğin safhası, yaşam biçimi, gıda tercihleri, öğün zamanlaması, fizik aktivite düzeyi, gebelik için enerji gereksinimi.

İlk trimesterde bulantı, kusma ve azalmış fizik aktivite nedeniyle gıda alımı azalacaktır. Gebelerin çoğu hipoglisemi ve ketonun (açlık ketozu) ile karşılaşacağından kan glukoz düzeyini en iyi ayarlayacak diyet ve insülin düzenlemesi esas olacaktır. 3 ana ve 3 ara öğün olmak üzere planlanacak beslenme düzeni ve insülin rejimiyle dengelenecek günlük KH dağılımı ideal beslenmeyi sağlayacaktır. Nokturnal hipoglisemi tip 1 diabetli gebede sıklıkla görülen ve ağır seyreden bir tablo olduğundan en az 25 g kompleks karbohidrat içermesi gereken gece öğünü üzerinde özellikle durulmalıdır. Akşam yemeği öncesi insülin gece yansı uykuda gelişebilecek asemptomatik hipoglisemiye yol açabileceğinden çok iyi ayarlanmalıdır.

Gebelik dinamik bir olay olduğundan gebenin diyeti ağırlık artışına, insülin gereksinimine ve egzersize göre düzenlenmelidir. Haftalık medikal ve diyetetik değerlendirmeler optimal kontrol için gereklidir.

Tip 2 Diabetli gebede Diyet Düzenlemesi:

Gebelik öncesinde değişen derecede insülin rezistansı bulunan insüline bağımlı olmayan obez diabetiklerin çoğu glukoz toleransının ne kadar bozuk olduğunun farkında olmadıklarından gebelik süresince glisemi ayan zor olacaktır. Diyetisyenler ve hekimler gebeliğin zayıflamak için uygun bir zaman olmadığı görüşündedirler. Yalnız gebelik süresince aşın ağırlık artışı doğru bulunmamaktadır. Obez tip 2 diabetli gebelerde zayıflama veya gebelik süresince normal ağırlık artışı olmasa bile nadiren ketonüri görülmektedir. Yüksek karbohidratlı ve yüksek oranda lifli gıdalar insülin ihtiyacını azaltacaktır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus:

Gebelikte tanı konulan reversibil karbohidrat entoleransının tedavisindeki diyet düzenlemesinin ana hatları tip 1 ve tip 2 diabetlilerde olduğu gibidir. Obez tip 2 ve GDM ta 6 öğün yerine günde 3 öğün ve hafif bir gece ara öğün önerilmektedir. GDM ta plazma glukozunu 70-120 mg/dl düzeyinde tutacak diyet uygulaması ilk başvuru tedavi yaklaşımıdır. Modifiye diyetle post prandial glisemi > 130 mg/dl olduğu takdirde insülin tedavisine geçilmelidir. Pitkin, Mintz ve Schulman obez gebelerde kalori kısıtlamasının doğru olmadığını belirtmişlerdir. Ağırlık kaybının ve ağırlık artış hızının düşürülmesinin obez kadınlarda gebelik komplikasyonlanm azalttığına dair somut bir veri bulunmamaktadır. Kalori ileri derecede kısıtlandığında (1200 Kal/gün) ketonüriye neden olacak yağ katabolizması artışı görülmüştür. Normal ve diabetik gebede optimal beslenme maternal ve fetal ihtiyaca göre düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Dorothy Reycroft Hollingsworth:** Pregnancy, Diabetes and Birth. A Management Guide, Baltimore, Williams & Wilkins, pp 61-68,1984.
2. **Dornbortst A, Nicholls JSD, Johnston DG:** Diabetes and Diet in Pregnancy. Baillire's Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol. 4(2):291-3U, 1990.
3. **Michael Magee S, Robert Knopp H, Thomas Benedetti J:** Metabolic effects of 1200 Cal Diet in Obese Pregnant Women With Gestational Diabetes. Diabetes 39:234-240,1990.
4. **Thomas M, Flood Beverly N:** Halford, Ramachandrian Cooppan, Alexander Marble: Dietary Management of Diabetes. Joslin's Diabetes mellitus, Philadelphia, Lea & Febiger, pp 357-372, 1985.
5. **John Hare W:** Pregnancy and Diabetes. Joslin's diabetes Mellitus, Philadelphia, Lea & Febiger, pp 698-711, 1985.
6. **Lois Jovanovic Peterson and Charles Peterson M:** Pregnancy in the Diabetic Women: Guidelines for a Successful outcome. Endocrinology and Metobism Clinics of North America Vol 21 (2):433-456, 1992.

Diabetik Retinopati ve Gebelik

Murat KARAÇORLU

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Diabetes mellitus batı toplumlarında % 1.5 oranında görülür. Tüm diabetiklerin hemen hemen yansında diabetik retinopati gelişerek körlüğün başta gelen nedenini teşkil eder. Diabetik retinopati sıklığı diabetin süresi ve hastanın yaşı ile birlikte artar. Diabetin başlamasından 20 sene sonra Tip I diabetli olguların hemen hemen tümü, Tip II diabetli olguların ise % 60'dan fazlasında retinopati görülür. Görmeyi tehdit eden retinopati Tip I hastalarda genellikle diabetin başlamasından sonraki ilk 5 yılda ve puberteden önce görülmez^(1,2).

Genel olarak retinopatinin ilerlemesi bir sıra takip eder. İlk önce vasküler permeabilitenin artması ile hafif background değişiklikler kendini gösterir. Sonra vasküler tıkanma nedeniyle gelişen ağır nonproliferatif diabetik retinopati ortaya çıkar. Daha sonra retina ve vitreusun arka yüzünde gelişen yeni kan damarlarıyla karakterize proliferatif retinopati meydana gelir.

Diabetik retinopati ile ilişkili görme kaybının altında birçok mekanizma bulunmaktadır: Santral görme makula ödemi veya kapiller nonperfüzyon nedeniyle bozulmuş olabilir. Proliferatif retinopatideki yeni kan damarları ve bunlara eşlik eden fibröz dokunun kontraksiyonu retinada distorsiyon yapabilir ve traksiyonel retina dekolmanına yol açabilir. Yeni kan damarları kanayabilir ve preretinal ve vitreus hemorajisi komplikasyonları görme azalmasını daha da ağırlaştırabilir.

DIABETİK RETİNOPATİ VE GEBELİK

Diabetik retinopati ve gebelik arasındaki ilişki iki önemli açıdan incelenmelidir; hamileliğin diabetik retinopatinin seyri üzerindeki etkisi nedir, retinopatinin varlığı ve ağırlığı gebe diabetik kadınlarda obstetrik komplikasyonlar için risk faktörü teşkil eder mi?

1965'te White'in yayınladığı kötümser veriler proliferatif diabetik kadınlarda intrauterin ve neonatal fetal kaybın yüksek oranda olduğunu göstermesine rağmen⁽³⁾, son yıllardaki çalışmalar bunu doğrulamamaktadır. Gebeliğin retinopatinin seyrine olan kötü etkisi artık daha az kabul edilen bir görüştür⁽⁴⁾ Yüksek risk taşıyanlarda alınan klinik önlemler ile gebe diabetik kadınlardaki obstetrik komplikasyonların sıklığı hemen hemen sağlıklı diabetik olmayan kadınlara yaklaşımıştır⁽⁵⁾.

Gebeliğin diabetik bir kadının gözlerine olan etkisi büyük ölçüde gebeliğin başlangıcındaki retinopati durumu ile ilişkilidir. Bu nedenle diabetik kadınların mümkün olduğu kadar çabuk çocuk sahibi olmaları önerilmektedir⁽⁶⁾. Çünkü gebe olmayan diabetiklerde olduğu gibi diabetin süresi, retinopatinin varlığı, ağırlığı ve ilerlemesi açısından en önemli risk faktörüdür^(4,7,8).

Gebelik sırasında retinopatinin seyri gebelik başlangıcında retinanın durumu açısından ele alındığında, retinopatisi bulunmayan 484 hastanın % 88'inde hamilelik süresince retinopati gelişmediği tespit edilmiştir⁽⁵⁾ Geri kalan % 12 olguda ise background değişiklikler gelişmiştir. Bunların arasından doğum sonrası takip edilebilen 23 olgudan % 57'sinde background retinopatinin gerilediği bildirilmiştir.

Gebelik başladığında minimal retinopatisi olan olguları takip eden ve yayınlayan iki çalışmada minimal retinopati, 10'dan az mikroanevrizma ve noktavi hemorajilerin bulunması ancak eksudaların gelişmemiş olması şeklinde tanımlanmıştır^(9,10). Toplam olarak 24 gebeyi kapsayan bu çalışmalarda olguların % 8'inde mikroanevrizmalann arttığı, bir diğer % 8'inde ise sayılarının azaldığı bildirilmiştir. Hiçbirinde proliferatif değişiklikler gelişmemiştir.

Background diabetik retinopatinin gebelik sırasında arttığını ⁽¹¹⁾ veya azaldığını ⁽⁴⁾ bildiren çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada ise background diabetik retinopatinin ikinci trimesterde ağırlaştığı ve gebeliğin sonuna doğru ve doğum sonrası tekrar gerilediği bildirilmiştir ^(3,10,12). Fundus floresein anjiyografi ile yapılan bir çalışmada mikroanevrizmalann sayısında üçüncü trimesterin sonlarında artma olduğu ve bunların doğum sonrası altıncı ay'a doğru azaldığı gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Makula ödemi gebelik sırasında belirginleşebilir, ancak doğum yaklaştıkça ve doğumdan sonra genellikle iyileşir ⁽¹⁴⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda background retinopatinin gebelik sırasında % 50 olguda ağırlaştığı gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Ancak doğum sonrası olguların çoğunda retinopati gerilemektedir. Gebeliğin başlangıcında background retinopati mevcut olan hastalarda proliferatif diabetik retinopati gelişme oranı yaklaşık % 5 civarında verilmektedir ⁽⁵⁾.

Panretinal fotokoagulasyon ve vitrektomi tekniklerinin gelişmesi ile proliferatif diabetik retinopatili gebe kadınlarda görme keskinliği ile ilgili sonuçlar büyük ölçüde değişmiştir. Hakikaten laser tedavisinden önce Beetham'ın verilerine dayanan proliferatif diabetik retinopatili gebelerde terapötik abortusu öneren obstetrik pratik ⁽⁶⁾ bugün artık nadiren uygulanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hamileliğin başlangıcında proliferatif diabetik retinopati mevcut olguların % 46'sında proliferasyonun ilerlediği gösterilmiştir. Ancak gebelikten önce panretinal laser fotokoagulasyon uygulanan hastaların yalnızca % 26'sında proliferasyon ilerlemiştir. Gebelik sırasında fotokoagulasyon uygulanan olgularda ise proliferasyonun gerileme oranı % 86 olarak tespit edilmiştir ⁽⁶⁾.

Gebe diabetiklerin fotokoagulasyona cevabı gebe olmayanlarla aynıdır. Önceki gebelikler retinopati riskini arttırmamakta veya fotokoagulasyona cevabı değiştirmemektedir ⁽¹⁵⁾. Panretinal fotokoagulasyon gebelik sırasında 3 yüksek risk faktörü (vitreus hemorajisi, disk veya retina neovaskülarizasyonu) mevcutsa endikedir. Doğum sırasında vitreus hemorajisi geliştiği bildirilen bir yayında aktif neovaskülarizasyonlu kadınlarda ya doğumdan önce fotokoagulasyon yapılarak proliferasyonun gerilemesi için zaman bırakılması veya sezaryen ile doğum yapılması önerilmektedir ⁽¹⁶⁾. Ancak literatürde doğum

sırasında vitreus hemorajisi riskinin artması ile ilgili yeterli doküman yoktur, ayrıca vitrektomi gibi bir girişimin bugün için uygulanabilir olması yalnızca proliferasyonun varlığını böyle bir operasyon için yeterli kılmamaktadır.

Eski çalışmalar annede proliferatif diabetik retinopati varlığı ve intrauterin ölüm ile fetusun kongenital anomalileri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir ⁽³⁾. Daha yeni çalışmalarda ise konsepsiyondan önce ve gebelik süresince iyi kontrol edilmiş kan glukozu ve Hemoglobin Alc'nin kongenital anomali ve fetal morbidite riskini azalttığı belirtilmektedir ^(4,9,11). Proliferatif diabetik retinopati veya nefropatinin varlığı kan glukozu iyi kontrol edildiğinde fetusa bir risk taşımaz.

Gebelik sırasında retinopatinin ağırlaşmasında rol oynayabilecek muhtemel bir mekanizma gebelik sırasında fetusun prognozunu iyileştirmek için uygulanan sıkı metabolik kontroldür ⁽¹⁷⁾. Birçok çalışmada gebe olmayan diabetiklerde hiperglisemi hızla sıkı kontrol edildiğinde retinopatinin ağırlaştığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Ancak yazarlar metabolik kontrolün yararlarının potansiyel zararlı etkilerine daha üstün geldiğini savunmaktadırlar. Tabii metabolik kontrolün daha kademeli bir şekilde yapılması tercih edilebilir.

Doğum sonrası retinopatinin gerilemesi eldeki verilere dayanılarak bulunan bir fenomendir. Bu fenomen muhtemelen gebelik sırasında retinopatisi alevlenen hastalarda daha çok görülmektedir. Bu nedenle oftalmologlar için zor olan karar, ağırlaşan retinopatinin hemen laser ile tedavi edilmesi ya da gebeliğin sonundaki spontan iyileşme için beklenmesidir. Kesin olarak yapılması geieKen ise gebe diabetik kadınlarda normalden daha sık olarak takip edilmesidir. Sadece gebelik sırasında diabet gelişen kadınlar (gestasyonel diabet) retinopati için bir risk grubu teşkil etmezler ⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak tüm gebe diabetikler birinci trimesterde muayene edilmeli ve bundan sonraki takipler arasındaki süreye retinopatinin durumuna göre karar verilmelidir. Background diabetik retinopatili bir hamile her trimesterde, proliferatif hastalıklı bir hamile ise her ay izlenmelidir. Vitreus hemorajisi ve disk veya retina neovaskülarizasyonu gibi yüksek risk

faktörleri taşıyan olgular ise panretinal fotokoagulasyon ile tedavi edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 102:520-526, 1984.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 102:527-532, 1984.
3. White P: Pregnancy and diabetes, medical aspects. Med Clin North Am 49:1015-1024, 1965.
4. Moloney JBM, Drury MI: The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. Ams J Ophthalmol 93:745-756, 1982.
5. Sunness JS: The pregnant woman's eye. Surv Ophthalmol 32:21-238, 1988.
6. Beetham WP: Diabetic retinopathy in pregnancy. Trans Am Ophthalmol Soc 48:205-219, 1950.
7. Aiello LM, Rand LI, Briones JC, Weis JN, wafai MZ: Non-ocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. In Little HL, Jack RL, Pat A, Forsham PH eds: Diabetic Retinopathy, New York, Thieme-Stratton Inc, pp 21-32, 1983.
8. Dible CM, Koehenour NK, Worley RJ, Schwartz M: Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. Obstet Gynecol 59:699-704, 1982.

9. Cassar j, Kohner EM, Hamilton AM, Gordon H, Joplin GF: Diabetic retinopathy and pregnancy. Diabetologia 15:105-111, 1978.
10. Laatikainen L, Larinkari J, Teramo K, Ravio KO: Occurrence and prognostic significance of retinopathy in diabetic retinopathy in diabetic pregnancy. Metab Pediatr Ophthalmol 4:191-195, 1980.
11. Horvat M, Maclean H, goldberg L, Crock GW: Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. Br J Ophthalmol 64:398-403, 1980.
12. Ohrt V: The influence of pregnancy in diabetic retinopathy with special regard to reversible changes shown in 100 pregnancies. Acta Ophthalmol 62:603-616, 1984.
13. Soubrane G, Canwet J, Coscas G: Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy: preliminary results of a prospective fluorescein angiography study. In Ryan SJ, Dawson AK, Little HL, eds: Retinal Diseases, Orlando, Fla, Grune and Stratton, pp 15-20, 1985.
14. Sinclair SH, Nesler C, Forman B-Nichols CW, Gabbie S: Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. Am J Ophthalmol 97:154-167, 1984.
15. Hercules BL, Wozencroft M, gaye II, Jeacock J: Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. Br J Ophthalmol 64:87-93, 1980.
16. Kitzmiller JL, Aiello LM, Kaldany A, Younger MD: Diabetic vascular disease complicating pregnancy. Clin Obstet Gynecol 24:107-123, 1981.
17. Phelps RL, Sakol P, Metzker BE, Jampol LM, Freinkel N: Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: correlations with regulation of hyperglycemia. Arch Ophthalmol 104:1800-1810, 1986.

**İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı**

PERİNATOLOJİ TOPLANTILARI

Her ay 4. Cuma Saat 13.³⁰

Olgularımızı, klinik verilerimizi ya da çalışmalarımızı, Perinatoloji ile ilgili diğer disiplinlerin de katılımı ile hep birlikte tartışabileceğimiz bu toplantılarımız, belirli bir süreden beri, her ayın 2. ve 4. cuma günleri olmak üzere süremektedir.

Bundan böyle, her ayın 4. cuma günleri olan Perinatoloji toplantılarını, diğer hastanelerde de kurulmakta olan Perinatoloji Servisleri ve Perinatoloji'ye gönül verenler ile paylaşmayı amaçladık. Gerek klinik çalışmalarımızın ve gerekse de sizlerin getireceği olgu, veri ya da çalışmaların tartışılacağı Perinatoloji Toplantılarına sizleri de davet ediyoruz.

İrtibat için lütfen arayınız:
Prof. Dr. Vildan Ocak veya Doç. Dr. Cihat Şen
Tel: 1-589 11 41

Diabetik Nefropati ve Gebelik

Uğur ÜLKÜ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabüim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Diabetik nefropati de gebelik gerek Perinatoloji gerekse Diabetoloji ve Nefrolojinin en önemli konularından biridir. Zira hem annenin mevcut hastalığı gebelikten etkilenmekte, hem gebelik, diabet ve böbrek yetersizliğinin etkisi altında kalmaktadır.

Diabetin ağır bir komplikasyonu olan diabetik nefropati varlığında gelişen bir gebelikte özellikle son trimesterde esas hastalığın çeşitli problemlerine yeni sorunlar eklenir. Her ne kadar son yıllarda böyle durumlarda başarılı sonuçlar alınabilmekte ise de diabetik nefropatide gebelik gene de büyük sorunları beraberinde taşıyan ciddi bir durumdur. Diabetik nefropatide gebelikteki bu ciddi sorunlar çeşitli başlıklar altında kısaca özetlenecektir.

Gebelik esnasında böbrek fonksiyonları ve hipertansiyon: Uzun yıllar gebeliğin diabetik nefropatili hastalarda böbrek fonksiyonlarını ters yönde etkilediğine inanılırdı⁽¹⁾. Son yıllarda bunun aksini savunan bildiriler yayınlanmaktadır^(2,3,4). Bunlara göre henüz böbrek yetersizliği gelişmemiş olgularda glomerül filtratı gebelik boyunca sabit kalmakta, üre ve kreatinin düzeylerinde hafif yükselmeler olmasına rağmen gebelik sağlıklı bir doğumla sonlanabilmektedir. Ancak hipertansiyonlu, glomerül filtrasyon miktarının (GRF) 30 ml/dak altına düştüğü, ürenin yükseldiği ve kronik böbrek yetersizliğinin çeşitli bulguların ortaya çıkmış olduğu diabetik nefropati vakalarında gebelik böbrek fonksiyonlarını önemli derecede etkilemektedir. Bu olgular üzerinde yapılan çalışmalarda GFR'nin önemli derecede düştüğü ve doğumdan sonra da hızı hafiflemekle beraber, düşmenin devam ettiği gösterilmiştir. Bu hastalar gebe olmayan diabetik nefropatili hastalara göre daha kısa zamanda kronik böbrek yetersizliğinin terminal safhasına girmektedirler⁽⁵⁾.

Gebeliğin arter basıncı üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Bunlara göre gebelikten evvel normoten-

sif olanların % 3 5'inde arter basıncı özellikle 3. trimesterde yükselmektedir. Evvelce arter basıncı yüksek olan diabetik nefropatili hastaların büyük bir kısmında (% 35, bazı çalışmalarda % 70) gebelik sırasında arter basıncı daha da yükselmektedir. Sistolik 20-30, diyastolik basınçta 10-20 mmHg artışlar görülmektedir. Bu tablo preeklampsi ile karışabilir. Postpartum arter basıncında düşme görülebilir⁽⁶⁾. Ayrıca yüksek arter basıncı böbrek fonksiyonları üzerine ters etki yaparak proteinüriyi artırır, GFR'yi düşürür, fetüsün gelişimini bozabilir⁽⁷⁾ (Tablo I).

Gebeliğin proteinüri üzerine de etkisi vardır. Diabetik nefropatili gebede 3. trimesterde de proteinüri artar. Bazı vakalarda 6 gr/gün hatta 10 gr/gün olabilir ve proteinüri ile hipertansiyon arasında sıkı bir ilişki vardır. Hipertansiyon tedavi edilirse proteinüride azalma görülebilir. Doğumdan sonra proteinüride azalma olur, fakat kaybolmaz.

Diabetik nefropatide gebeliğin seyri: Spontan abortus diabetik nefropatili gebelerde % 11 oranında görülür. Primer sezaryen endikasyonu % 40 kadardır. Fetal distresli gebelerde sezaryen ile doğum oranı % 90'a ulaşır. Bu gibi olgularda antepartum bakım önemlidir. Bu maksatla fetüsün monitor ile kontrolü yoğun bir şekilde uygulanmalıdır. Hipertansiyonlu, düşük GFR'li ve proteinüri hastalar yakın takibe alınmalı, gerekirse hastaneye yatırılmalıdır⁽³⁾. Diabetik nefropatili, özellikle hipertansiyonlu olgularda preeklampsi sıklığı da yüksektir, normale nazaran 3 kez daha fazla oluşmaktadır⁽⁵⁾. % 20 oranında plenta dekolmanı, % 20 oranında polihidroamnios gelişmektedir. LGA (large for gestational age) % 12, SGA (small for gestational age) % 20'dir. Bu durum GFR ile ters orantılıdır. GFR düştükçe SGA oranı yükselir.

Perinatal sağkalım: Diabetik nefropatili gebe için 24 haftalık perinatal sağ kalım oranı 1938-1958 yılları

Tablo I. Gebeliğin geç dönemlerinde hipertansiyon ve böbrek fonksiyonu ve doğum ağırlığı

Sayı	Kan Basıncı (mmHg)		
	< 140/90	140/90-150-109	> 150/110
Kreatinin klirens (ml/dk)	8	13	5
Serum kreatinin (mg/%)	88.5±13	67.9119	44.4±12
Proteinüri (gr/gün)	1.0±0.14	1.710.38	2.1±0.56
Doğum ağırlığı	4.210.67	7.611.5	9.4±1.8
LGA	1.1310.10	0.9810.06	0.70±0.17
SGA	3 0	0	0
		2	3

arasında % 59, 1963-1975 yılları arasında % 71 ve son yıllarda da % 88.9 olarak tesbit edilmiştir. Buna rağmen gene de nefropatisi olmayan diğer diabetiklerdeki % 97'lik sağ kalım oranına göre düşük kalmaktadır. Diabetik nefropatili hastada ölüm sebebi hipertansiyon, azotemi ve GFR'nin düşüklüğüdür. Kronik böbrek yetersizliğinin ağırlığı ve gebeliğin erken devrelerinde ortaya çıkması prognozu kötü bir şekilde etkiler. Bu olgularda düşük oranı da yüksektir.

Hiperglisemi ve hipertansiyonunun kontrol edilmesi için hastanın yakın takibe alınması, uzun yatak istirahati fetal monitorizasyon, amniosentez yapılması ve neonatal bakımdaki gelişmeler, diabetik nefropatili gebelerdeki sağkalım oranının artmasına katkıda bulunan faktörlerdir⁽³⁾.

Neonatal morbidite ve bebeğin gelişmesi: Diabetik nefropatili annelerin çocuklarının en önemli problemlerinden biri olan solunum distress sendromu sıklığı son yıllarda büyük bir düşüş gösterdi. % 23'den % 8'lere inmiştir. Bu sonuç muhtemelen annenin çocuğu gebeliğin sonuna kadar karnında taşıyabilmesi, fetüsün sağlığının çeşitli testlerle yakından takibi ve fetüsün akciğer gelişmesine ait tetkiklerin yapılabilmesine bağlanabilir. Gebeliğin kötü gidişi ile ilgili en önemli faktör konjenital malformasyonlardır. Oranı % 11 kadardır. En sık görülenlerj konjenital sağırılık, spastik displazi, sakral agenezi ve hipokalamik lezyonlardır. Ayrıca neonatal hipoglisemi, hipokalsemi de görülmektedir. Diğer diabetiklere nazaran sağırılık % 40 gibi yüksek bir değerde rastlanmaktadır⁽³⁾. Konjenital anomalilerin

oranı maternal diabetin süresi ve ağırlığının derecesi ile artmaktadır. Eğer diabet gebeliğin ilk aylarında iyi kontrol edilmezse konjenital anomali riski yüksektir⁽⁹⁾.

Özetle diabetik nefropatili annenin gebeliği çeşitli sorunlar taşır, eğer böbrek yetersizliği gelişmişse bu sorunlar daha büyük boyutlara ulaşır. Uzun yıllar anne ölümlerine ve çocuk düşüklüklerine sebep olan bu konuda son yıllarda daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Eğer annenin diabeti gebelikten evvel kontrol altına alınır, arter basıncı normal değerlere yakın tutulabilir ve gebelik çeşitli kontrol testleri ile yakından takip ederse sağlıklı doğum gerçekleşebilir ve sağlıklı bir bebeğe sahip olunabilir.

KAYNAKLAR

1. **Pederson J:** The pregnant diabetic and her newborn. *Balti more, Willias 8c Wilkins*, p. 9 1977.
2. **Kiztmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rotchild SB, Sosenko I, Epstein MF, Singh and Neff RK:** Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 131:560,1978.
3. **Kitz miller JL, Brown ER, Philipe M, et al:** Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 141:741, 1981.
4. **Katz AL, Davison JM, Davison JM, et al:** Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 18:192,1980.
5. **First MR, Pollak VE:** Pregnancy and renal disease in Schrier RW, Gottschalk (end). *Disease of the Kidney Boston Little Brown and Comp.* 2553,1988.
6. **Lindheimer MD, Katz A:** The Kidney and Hypertension in pregnancy. In Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney Philadelphia, WB Saunders Company* 1575,1991.
7. **Katz A and Lindheimer MD:** Kidney Disease and Hypertension in pregnancy. In Massry SG, Glasscock RY (eds). *Textbook of Nephrology.* Baltimore Williams & Wilkins 1017, 1992.
8. **Studd JW, Blainey JD:** Pregnancy and Nephrotic Syndrome. *Brit Med J* 1:276,1979.
9. **Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al:** Elevated maternal HbA in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 304:1331,1981.

Diabetes Mellitus Perinatal Morbidite ve Mortalite

Turgay ŞENER

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Diabetik gebeliklerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebeliklere oranla daha yüksek olmasıdır. Günümüzden 60-70 yıl kadar önce % 60'lara kadar çıkan perinatal mortalite, bugün oldukça düşük seviyelere çekilmiştir. Bazı gelişmiş ülkelerde ise sağlıklı gebelerdeki perinatal mortalite oranlarına yaklaşılmıştır. Bu başarının en önemli nedeni, hastalığın tedavisinde insülin kullanılmaya başlanmasıdır. Nitekim, gebelikte ölçülen maternal ortalama glukoz seviyesi ile perinatal mortalite hızları arasında direkt ilişki olduğu, yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur ^(1,2).

Maternal kan şekerinin regülasyonu dışında, perinatal prognoz üzerinde etkili olan bir diğer faktör ise, hastalığın ne zaman başladığı, ne kadar süreden beri var olduğu ve mevcut olan vasküler patolojilerin şiddetidir. Diğer taraftan, gebelik sırasında ortaya çıkan maternal komplikasyonlar da fetal prognozu direkt olarak etkilemektedir ⁽³⁾.

Diabetin daha iyi kontrol altına alınması sonucunda, bir çok mortalite ve morbidite sebebinin görülme sıklığı çok aşağı seviyelere çekilmesine rağmen konjenital malformasyon hızı genellikle değişmeden kalmıştır ^(4,5). Ancak, bazı araştırmacılar perikonsepsiyonel dönemde insülin tedavisi ile konjenital malformasyon oranlarını da azaltmayı başarmışlardır ^(6,7). Konjenital malformasyonlu bebekler çıkartıldıktan sonra elde edilen irorbidite ve mortalite oranları ise diabetik olmayan gebe toplumdaki oranlara yaklaşımıştır.

Gestasyonel diabette ise, prognoz, insüline bağlı diabete göre daha iyidir. Çeşitli yayınlarda, perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebelere nazaran bir miktar arttığı bildirilmiştir. Antenatal takibin yeterli olarak yapıldığı merkezlerde ise bu oranlar normal toplum oranlarından farksız bulunmuştur ^(8,11).

PERINATAL MORBİDİTE

Makrozomi

İri fetüs mevcudiyeti, vasküler etkilenmenin henüz başlamadığı diabetik annelerde sık karşılaşılan bir durumdur. Diabetik anne çocuklarının tamamında, doğum ağırlıkları dikkate alınmaksızın, kendi genetik potansiyellerini aşan bir ağırlık artışı vardır. Langer ve ark 75363 gebede yaptıkları çalışmada makrosomi sıklığını, diabetlilerde % 26, diabeti olmayanlarda % 8 olarak bulmuşlardır ⁽¹²⁾. Ancak, özellikle anjiopatik komplikasyonların ön planda olduğu diabetiklerde, fetal gelişme geriliği söz konusu olmaktadır ⁽¹³⁾.

Makrosomik bebek sınıfı olarak, genellikle 4000 g veya 90 persentil kabul edilmektedir. Diabetli kadınlarda % 32.8'inin 4000 g'ın üzerinde bebek doğurduğu saptanmıştır ⁽¹⁴⁾. Makrozomi, somatik büyüme ve vücut yağ dokusundaki artış ile karakterizedir. Bu fetüslerde doğum ağırlığı, nondiabetik annelerden doğan bebeklere göre 500-600 g daha fazladır ve fetal boy % 12 daha uzundur ⁽¹⁵⁾.

Diabetik gebeliklerde makrosomik bebek sıklığı diabetin tipine göre değişmektedir. Gabbe ve ark'nın çalışmasında, White-Class A diabette % 20 oranında, insüline bağlı diabetik hastalarda % 25 oranında makrozomiye rastlanmıştır ⁽¹⁶⁾. Gestasyonel diabetlilerde ise, önceden tanısı konmuş açık diabeti olanlara yakın oranda makrosomik bebek bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Fetal büyümeyi etkileyen faktörlerin başında plasental nedenler ve fetal hormonal faktörler gelmektedir. Plasental yüzey alanı diabetiklerde artmıştır. Bu durum, gerekli besin ve oksijenin alınmasını kolaylaştıran bir adaptasyon olarak değerlendirilmektedir. İlk yayınlanan makalelerde düşünülenin aksine, plasentadan salgılanan prolaktin, human pla-

sentel laktojen ve human korionik gonadotropin, fetal dolaşımında çok az bulunur ve fetal büyümeye önemli katkıda bulunmaz.

Hormonal faktörler içinde fetal insulin, fetal büyümede en çok etkisi olan hormondur. Bu hormon, lipogenez, glikogenez ve protein sentezini artırarak anabolik etkide bulunur. İnsülinin aynı zamanda somatomedin'i (insulin-like growth factor) stimüle ettiği öne sürülmüştür. Somatomedinler; barsak, böbrek, karaciğer, beyin, kalp gibi fetal organlardan salgılanırlar ve insülin etkisine benzer şekilde, glukoz transportu, amino asit transportu ve protein sentezinde rol oynarlar. Ancak, diabetik annelerin makrozomik çocuklarında yapılan bir çalışmada somatomedinlerde artış tesbit edilememiştir⁽¹⁸⁾.

Fetal kan ve amniotik sıvıdaki C-peptid seviyeleri, diabetli ve gestasyonel diabetli annelerin gebeliklerinde artmıştır. Bu seviyeler doğum ağırlıkları ile korelasyon gösterir. Bu nedenle, bazı araştırmacılar, insülin ve C-peptidin amniotik sıvı seviyelerinin, diabetojenik fetopati açısından, annenin kan şekeri ve glikolize hemoglobin seviyelerine göre daha hassas göstergeler olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽¹⁹⁾.

Doğum Travması

Doğum travması, neonatal morbiditeyi arttıran nedenler içinde en önemlisidir. Makrozomik bir fetüs, anne ve fetüs için artmış morbidite ve mortalite demektir. Baş-pelvis uyumsuzluğu, omuz distosisi, eylemin ilerlememesi, fetal distress, fetal kranial hemoraji, intraabdominal hemoraji, fasial paralizi, humerus-klavikula kırıkları ve brakial pleksus yaralanması makrozomik fetüslerde beklenen doğum komplikasyonlarıdır. Diabetik makrozomilerde, fetüsün başı gövdesine nazaran daha küçük olduğundan, omuz distosisi ile her gebelikte karşılaşılabılır. Omuz distosisi görülme sıklığı, 4000-4499 g arasındaki bebekler için % 23, 4500 g üstündekiler için % 50'dir⁽²⁰⁾. Brakial pleksus zedelenmeleri C5-C7 seviyesinde (Erb paralizisi), veya C7-C8 seviyesinde olabilir (Klumpke paralizisi). Erb paralizisi daha hafif seyredir. Klumpke paralizisinde ise lezyonlar genellikle kalıcıdır. Daha ciddi brakial pleksus zedelenmelerinde diafragmatik paralizi veya Horner sendromu görülebilir.

Respiratuar Distress Sendromu (RDS)

RDS, diabetik annelerin bebeklerinde diabetik olmayanlara nisbetle 6 kat daha fazla görülür⁽²¹⁾. Risk özellikle 38 haftanın altındaki gebeliklerde söz konusudur. Sebebi; fetal akciğer matürasyonunun diabetik anne bebeklerinde tamamlanamamış olmasıdır. Alveol yüzey gerilimini azaltarak akciğer ekspansiyonunu sağlayan surfaktan maddesi yetersiz seviyededir. Fetal akciğer matürasyonunu geciktiren nedenin, fetal endojen insülin olduğu ileri sürülmüştür⁽²²⁾. Surfaktan, tip II alveoler hücrelerden salgılanır, protein ve fosfolipid komponentlerinden oluşmuştur. Yetersiz miktarda olması, pulmoner atelektazi, dispne, takipne, siyanoz, interkostal çekilmeler, burun kanatlarının solunuma katılması, akciğer grafisinde retikülogranüler görüntülere neden olur. Solunum problemleri doğumdan hemen sonra başlar.

White-Class A,B,C diabetik anne bebeklerinde akciğer matürasyonunun gecikmesi ve lesitin-sfingomyelin (L/S) oranlarının 2'nin üstünde olmasına rağmen RDS gözlenmesi söz konusudur. Class D,E ve F de ise akciğer matürasyonu hızlanmıştır.

Bir diğer fosfolipid, Phosphatidylglycerol (PG)'dür. Diabetli annede, amniotik sıvıda PG tesbit edildiğinde RDS'ye hiç rastlanmazken, PG yokluğunda % 16.7 oranında rastlanmıştır⁽²³⁾. Fetal RDS sendromunun önlenmesi açısından PG'nin L/S oranından daha güvenilir bir test olduğu belirtilmektedir⁽²⁴⁾.

RDS'nin bir diğer nedeni ise, ani intrauterin ölümlerin önüne geçilmesi için erken doğum yaptırılmasıdır. Bu durum, % 20-30 oranında RDS gözlenmesi ile sonuçlanmıştır⁽²¹⁾. Modern obstetrik yaklaşımda maternal kan şekeri seviyesinin daha iyi kontrol edilebilmesi, ultrasonografi ile gebelik haftasının daha iyi saptanması, ultrasonografi ve antepartum fetal kalp hızı monitörizasyonu ile fetüsün iyilik halinin değerlendirilebilmesi diabetik gebelerin daha ileri gebelik haftalarına ulaşmalarına olanak sağlamıştır. Bu nedenle, son yıllarda RDS sıklığında hızlı bir azalma gözlenmektedir^(2,25). Diğer taraftan, neonatal bakım imkanlarının iyileşmesi de sonuçlara olumlu katkıda bulunmaktadır.

Diabetin, iyi kontrol edildiğinde, fetal akciğer matürasyonu üzerinde olumsuz etkide bulunmadığı göste-

rilmiştir. Diabetik gebelerde L/S oranının matür hale geldiği veya PG'nin amniotik sıvıda tesbit edilebildiği gebelik haftasının normal gebelerinki ile uyum gösterdiği bildirilmiştir ^(26,27). Mimouni ve ark. çeşitli faktörleri incelemişler ve diabetin RDS riskini arttırmadığı sonucuna varmışlardır ⁽²⁸⁾. Amniotik sıvı L/S oranları gebelik haftalarına göre karşılaştırıldığında, kontrol gruplarından farklı değildir. Bu nedenle, diabetik gebelerde matür L/S oranları (2 ve üstündeki değerler), normal gebeliklerdeki kadar güvenilirdir ⁽²⁹⁾.

Bir diğer çalışmada, diabetik gebelerde, matür L/S oranında neonatal RDS görülme sıklığı % 1.6 iken, immatür L/S oranında % 28.6 bulunmuştur. Bu oranlar non-diabetik kontrol grubu ile aynıdır ⁽²³⁾. Gebeliğin 37. haftasından sonra, yani termde, gerçekleşen doğumlarda, RDS diabetik anne bebeklerinde % 0, non-diabetik anne bebeklerinde % 0.6 oranında bulunmuştur. Bu nedenle, bazı yazarlar, term gebeliklerde gebelik yaşından emin olduğunda, amniotik sıvı alınarak matürite tayini yapılmasına gerek olmadığını ileri sürmektedirler ⁽²³⁾.

Preterm eylem

Diabetik gebelerde, preterm eylem varlığında kortikosteroidlerin fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için kullanılmaları hiperglisemi ve ketoasidoza neden olabilmektedir. Aynı şekilde beta mimetiklerin hiperglisemik etkileri söz konusudur. Bu nedenle, preterm eylemde magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokörlerinin kullanılmaları daha uygundur.

Hipoglisemi

Neonatal hipoglisemi, insüline bağlı diabetlilerin bebeklerinde % 25-40, gestasyonel diabetlilerin bebeklerinde % 10-30 oranında ortaya çıkmaktadır. Makrozomi hipoglisemi için diğer bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada hipoglisemi, makrozomik bebeklerin % 47'sinde, makrozomik olmayan bebeklerin % 2 l'inde görülmüştür ⁽³⁰⁾.

Hipoglisemi, doğumdan 60-120 dakika sonra oluşmaktadır. Hipoglisemi sınırı, plazmada, term bebekte % 35 mg, preterm bebekte % 25 mg'dır. Hipoglisemi geçici olup genellikle bir kaç saat sürer. Ancak

bazen 2-3 güne kadar uzayabilir. Hipoglisemiye neden olan diğer faktörler; kan glukagon seviyelerinin azlığı ve nisbi katekolamin eksikliğidir. Neonatal dönemdeki hipogliseminin ortaya çıkmasında etkili olan klinik faktörler: gebelik sırasında annede glikoz seviyelerinin ne derecede kontrol edildiği ve doğum sırasındaki maternal glukoz düzeyidir.

Bebegin doğumdan sonraki ilk beslenmesinden önce ve beslenme sonrası 1. ve 3. saatlerde kan şekeri düzeyleri takip edilmelidir. Hipoglisemik bebeklerde takipne, apne, terleme, ellerde titreme, konvülsiyonlar görülebilir. Bu bebeklere derhal 200 mg/kg dekstroz i.v. yoldan 2-4 dakika içinde verilmeli ve 6 mg/kg/dak'dan idame dozuna geçilmelidir. Plazma kan şekerinin % 45 mg'ın üstünde stabilize olması halinde infüzyon yavaşlatılıp oral beslenmeye geçilmesi uygundur. Bebeklerde hipogliseminin nedeni olduğu herhangi bir kalıcı nöroloji veya fiziksel sekel olmadığı gösterilmiştir ⁽³¹⁾.

Hipokalsemi ve Hipomagnezemi

Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde diabetli annelerin bebeklerinde % 25-50 oranında, gestasyonel diabetli annelerin bebeklerinde % 5-10 oranında hipokalsemi ortaya çıkmaktadır ^(30,32). Normal bir gebelikte kalsiyum anneden fetüse taşınmakta ve fetüste ki düzeyi daha yüksek olmaktadır. Doğumdan sonra maternal-fetal transferin ortadan kalkması ile fetal serum Ca düzeyi hızla azalmakta buna karşılık PTH düzeyi hızla yükselerek Ca seviyesini sabit tutmaktadır. Diabetik gebelerin bebeklerinde ise parathormon düzeyi başlangıçta düşük olup ancak 48-72 saat süre sonunda yükselmektedir. Bu nedenle ilk günler içinde hipokalsemi ile karşılaşmaktadır. Bu durumun nedeni bilinmemektedir.

Klasik hipokalsemi bulgularına yenidoğanda nadiren rastlanmaktadır. Genellikle asemptomatik bebeklerde tedavi için anne sütü yeterli olmaktadır. Semptomatik bebeklerde 10-20 mg kalsiyum 5-10 dakika içinde i.v. olarak verilmeli ve tedaviye 50-100 mg/kg dozunda devam edilmelidir. Diabetik gebenin idrarla çok miktarda magnezyum kaybetmesi sonucu ortaya çıkan maternal hipomagnezemi fetal hipomagnezemi ile sonuçlanmaktadır. Diğer taraftan, yenidoğanda görülen hipomagnezemi, paratiroid bezinin fonksiyonunu bozarak hipokalsemiye de neden

olabilmektedir. Neonatal dönemdeki hipokalsemi ve hipomagnezeminin bebekte kalıcı hiçbir komplikasyonuna rastlanmamıştır.

Hiperbilirubinemi ve Polisitemi

Hipoksemi sonucunda kordon kanında artan eritropoetin, neonatal polisitemiye ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olmaktadır⁽³³⁾. Hiperbilirubineminin, diabetli gebelerin bebeklerinde % 24-33 insidansında görüldüğü bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Bebeklerde bilirubin klirensinde yavaşlama mevcuttur⁽³⁵⁾. Hiperbilirubinemi, doğum ağırlığı/boy oranı artmış olanlarda daha belirgindir⁽³⁶⁾. Fototerapi ve exchange transfüzyon, hiperbilirubinemide başvurulması gereken tedavilerdir.

Hematokrit, % 20-40 olguda % 65'in üzerindedir, titreme, konvülsiyon, takipne, oligüri ve priapizm gibi hipervizkozite semptomları vardır⁽³⁷⁾. Exchange transfüzyon ile semptomlarda gerileme gözlenir.

Renal Ven Trombozu

Renal ven trombozuna, polistemi ve hipervizkozite sonucunda kanın koyulaşmasının neden olduğu öne sürülmektedir. Diabetlilerde hiperaktif durumdaki pıhtılaşma mekanizmalarının tromboza neden olduğu son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda da belirtilmiştir. Hematüri ve karında kitle mevcuttur. Sıvı ve elektrolit tedavisi, polisteminin düzeltilmesi temel prensiplerdir. Heparinizasyonun tedavideki yeri tartışmalıdır.

Nörolojik Gelişme

Rizzo ve ark'nın çalışmasında, çocukların 2 yaşındaki mental gelişme skorları, 3. trimestrdeki beta-hidroksibütirat seviyeleri ile ters orantılı bulunmuştur. Bu nedenle, maternal diabetin, bebeğin davranışsal ve entellektüel gelişimini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan gestasyonel ketonemi-düşük IQ ilişkisi, gebelik sırasında ketoasidozdan kesinlikle kaçınmayı gerektirmektedir⁽³⁸⁾. Diabetik gebeliklerde modern yaklaşım, nörolojik problemleri önemli ölçüde azaltmıştır. Beş yaşına kadar takip edilen diabetik anne çocuklarında kontrol grubu ile arada bir fark bulunmadığı bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Fiziksel Gelişme

Diabetik anne bebeklerinin antropometrik gelişmelerinin prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, 6 yaşında relatif obezitesi olan çocuklar, doğumlarında diabetik makrozomisi olan çocuklar ile korelasyon göstermiştir⁽⁴⁰⁾. Antenatal diabet kontrolünün uygun yapıldığı gruplarda ise, sonraki yıllarda boy ve vücut ağırlığı gelişimi kontrol gruplarına göre fark göstermemektedir⁽³⁹⁾.

Konjenital anomaliler

Diabetik kadınların çocuklarında konjenital anomalilerin arttığı ilk kez 1964'de ortaya konmuştur. Kontrol grubunda % 2.1 olan malformasyon hızı, diabetli anne çocuklarında % 6.4 olarak bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Konjenital malformasyon tanımına, doğumdan itibaren ilk 10 gün içinde, fizik muayenede tesbit edilen veya radyolojik çalışmalar ile ortaya konan yapısal anormallikler girmektedir ve bu tanım tüm dünyada en sık kullanılan standart kriter olarak kabul edilmektedir.

Bir başka çalışmada, anomali oranları diabetli anne bebekleri için % 8.1, kontrol grubu için % 3.8 olarak bulunmuştur⁽⁴²⁾. Day ve Insley'in çalışmasında diabetlilerde % 12, kontrol grubunda % 6 oranında konjenital malformasyona rastlanılmıştır⁽⁴³⁾. Diabetik gebeliklerden doğan 340 malforme fetüs üzerinde yapılan incelemede, malformasyon hızı % 4.8 olup, non-diabetikler için Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen % 0.65 oranından 7 kat fazladır (44). Bu çalışmada spinal anomalilerin 105 kez, situs inversus'un 43 kez, iskelet anomalilerinin ise 20 kez daha fazla olduğu görülmüştür.

Konjenital malformasyon sıklığı son yıllarda iyi metabolik kontroller ile dört misli azaltılmıştır⁽⁶⁾. Ancak hala önemli mortalite sebepleri arasındadır. Connell ve ark'nın araştırmasında, konjenital malformasyonlar perinatal ölümlerin % 43'ünden sorumlu bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. Malformasyonlar çok farklı organ sistemlerini tutabilmekte ve farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve adale-iskelet sistemi en sık etkilenen sistemlerdir. Konjenital anomalilerin patogeneğinde; hipoglisemi, hiperglisemi, fetal hiperinsülinemi, uteroplasental vasküler patoloji suçlanmıştır. Bunlar

arasında prekonsepsiyonel ve erken postkonsepsiyonel hiperglisemi en önemli yeri almaktadır. Bir çalışmada, maternal glisemi seviyesi ve konjenital anomali sıklığında artış arasında direkt ilişki bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Diabetik babaların çocuklarında konjenital anomali sıklığında artış olmaması, genetik faktörlerden ziyade maternal metabolik ortamın fetal organogenezisi etkilediği sonucunu ortaya koymaktadır.

Konjenital anomalili bebek doğuran diabetik annelerde glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir^(47,48). Glikolize hemoglobin, ölçüldüğü andan 2-3 ay öncesindeki kan glikoz seviyesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, erken gebelik haftalarında kontrole gelen bir gebede, prekonsepsiyonel glisemi kontrolünün yeterliliği konusunda bir kriter olarak alınabilir. Teratogenez için kritik dönemin konsepsiyon sonrası 7. haftadan önceki dönemdir⁽⁴⁹⁾. Kan glikoz seviyelerinin insülin verilerek normal sınırlarda tutulduğu gebe olmayan diabetik kadın popülasyonu, gebelik oluştuğu andan itibaren izlendiğinde, bunların çocuklarındaki konjenital anomali sıklığının, kontrol altında bulunmayan ve insülin tedavisi altında olmayan diabetik gebelerin çocuklarına oranla % 50 azaldığı görülmüştür⁽⁵⁰⁾. Gebelik öncesi kan şekerinin kontrol altına alındığı gebelerde majör konjenital anomali sıklığı 57 de 1 iken, konsepsiyon sonrasında tedaviye alınan gebelerde 145 de 9 dir⁽⁵¹⁾. Kitzmiller ve ark'nın çalışmasında; glikoz seviyesi konsepsiyon öncesi kontrol altına alınan gebe grubunda majör anomali sıklığı 44 de 1 iken, postkonsepsiyonel dönemde kontrol altına alınan gebelerde 45 infantın 7'sinde anomali saptanmıştır⁽⁵²⁾.

Küçük Sol Kolon Sendromu

Rektumdan splenik fleksüraya kadar olan kısımda kolon çapı daralmıştır. Etiyolojisi tam olarak ortaya konmamasına rağmen, neonatal hipoglisemi sonucunda ortaya çıkan hiperglukagonemi suçlanmıştır. Erken tanı ve konservatif tedavi ile klinik tablo spontan olarak geriler. Ancak, bir yayında gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Hipertrofik Kardiomyopati

Lin ve ark'nın çalışmasında % 3.8 oranında görüldü-

ğü saptanmıştır⁽⁵³⁾. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, maternal hiperglisemide insidansın arttığı bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Fetal hiperinsülinemi bu durumun gelişmesinde en önemli neden olabilir⁽⁵⁵⁾.

Olguların % 50'si asemptomatiktir. Fetal ekokardiografi ile tanı konmaktadır. Birlikte subaortik stenoz olabilir. Ventriküler septal hipertrofi ise diabetik kadınlarda fetüslerinin % 75'inde tesbit edilebilen bir bulgudur⁽⁵⁶⁾. Hipertrofik kardiomyopatide, diğer yapısal konjenital kalp hastalıklarından ayırt etmek gereklidir. Bu nedenle, kardiorespiratuar semptomları olan bebeklerde ekokardiografik inceleme şarttır.

Semptomatoloji genellikle haftalar içinde kendiliğinden düzelir. Hipertrofik kardiomyopatide digoksin verilmesi kontrendikedir. Konjestif kalp yetmezliği gelişirse propanolol ilk seçilecek ilaçtır. Maternal kan şekeri seviyesinin kontrol altında tutulması ile in utero sağaltımın mümkün olabileceği bildirilmiştir⁽⁵⁷⁾.

PERINATAL MORTALİTE

Diabetik gebelerde intrauterin fetal ölümlerin insidansı artmıştır. Ölü doğum hızı % 1.6 ile 38.1 arasındadır⁽⁵⁾. Fetüsler genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedir. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Yüksek mortalite hızlarının altındaki nedenler arasında 3 faktör ileri sürülmüştür:

1. Uteroplasental vasküler yetmezlik: Diabetes mellitusta klinik tablo ağırlaştıkça perinatal mortalite artmaktadır. Bu durum, uteroplasental vasküler yetmezliğe bağlıdır. Klinik tablonun şiddeti, intrauterin gelişme geriliği ve hipertansiyon şiddeti ile ilişkilidir. Uteroplasental vasküler yetmezlik faktörü, makrozomik ölü doğumları açıklamadığı için başka nedenler öne sürülmüştür.

2. Maternal ve fetal hemoglobinin oksijen afinitesinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi: Maternal kanın oksijen afinitesinin artması fetüsün oksijenasyonunu engelleyen bir faktördür. Diabetik kontrolü yetersiz olan gebelerde yüksek HbA1c seviyeleri maternal kanın oksijen afinitesini arttırmakta ve do-

kulann oksijen almasını azaltmaktadır⁽⁵⁸⁾.

Maternal ve fetal kanda artan laktat ve keton cisimleri anne kanının oksijen afinitesini artıran diğer nedenlerdir. Diabetik ketoasidozun % 30-50 oranında fetal mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir^(3,5). Koyun fetüslerinde Beta-hidroksibütirik asit verilmesi sırasında fetal PaO₂ seviyesi azalmış, fetal laktat seviyesi artmış, uterin kan akımı % 12 azalmıştır. Bu değişikliklerin, maternal katekolaminlerin salgılanması sonucunda ortaya çıkan uteroplasental vaskonstriksiyona, fetal kanın oksijen dissosiyasyon eğrisinin sola kaymasına ve fetal keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür⁽⁵⁹⁾.

3. Hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durum: Kronik fetal hiperglisemi fetal arteriel oksijen kontent'inde azalma, fetal oksijen tüketiminde artış ve fetal eritropetin seviyesinde artış ile birliktedir⁽⁶⁰⁾. Bjork, diabetik gebeliklerde korionik villus dallanmasında, sınısyal düğümlerde artış tesbit etmiştir. Bu değişikliklerin kronik fetal hipoksemiye kompensatuar olarak geliştiği ve fetal-maternal oksijen değişiminin gerçekleştiği düzeyi arttırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür⁽⁶¹⁾. Doğum sırasında amniotik sıvı C-peptid seviyesi ile değerlendirilen maternal kan şekerinin kontrol etkinliği, amniotik sıvı eritropetin seviyeleri ile değerlendirilen fetal oksijenasyon ile direkt olarak korele bulunmuştur⁽⁶²⁾. Yapılan bir çalışmada fetal hipokseminin bir göstergesi olan eritropoetin'in, diabetik anne çocuklarının 1/3'ünün kordon kanında artmış olduğu tesbit edilmiştir⁽⁶³⁾. Bu maddenin amniotik sıvı seviyeleri, kordon seviyeleri ile uyumlu olarak bulunmuştur. Bu bulgu fetal hipokseminin kronik bir durum olduğu görüşünü desteklemektedir.

İntrauterin ölüm hızı terme yaklaştıkça artmakta ve 34. haftada % 2.8 olan hız, 39. haftada % 21.6'ya çıkmaktadır. Bu nedenle diabetik anne fetüslerinin 35-38. haftalarda doğurtulması tavsiye edilmiştir⁽⁵⁾. Ancak, perinatal bakımdaki gelişmeler sonucunda, ani fetal ölüm riskinde belirgin azalma meydana gelmiştir. İsveç'te, 1960 ile 1980 yılları arasında perinatal mortalite % 24.3'den % 1.1'e düşürülmüştür. Fakat letal malformasyonlar nedeniyle bebek ölümü hala normal topluma göre iki misli fazla bulunmuş-

tur⁽⁶⁴⁾. Bir diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite açık diabetes mellitusta % 15.2'den % 2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta % 6.7'den % 0.5'e düşmüştür⁽⁶⁵⁾.

SONUÇ

Tedavi prensiplerine kesin olarak uyulduğunda, gestasyonel diabette neonatal morbiditenin kontrol grubu seviyesine indirilmesi mümkün görülmektedir⁽⁶⁶⁾. İnsüline bağımlı diabetlilerde ise neonatal morbidite, metabolik kontrolün kalitesi ile bağlantılı olarak değişiklik göstermektedir⁽⁶⁷⁾. Gebeliğin hemen başından itibaren glisemik kontrol altında olan diabetik gebelerde majör konjenital malformasyon görülme sıklığı % 1'e düşürülmüştür⁽⁶⁾. Neonatal morbidite hızı, gestasyonel diabet tanısının ilk konulduğu gebelik haftası ile direkt olarak ilişkilidir⁽⁶⁸⁾.

Glisemik kontroller makrozominin önlenmesinde çok etkili olmaktadır. 32. gebelik haftasından önce glisemi kontrollerin iyi yapılabildiği gebelerde, iyi kontrol edilemeyenlere oranla makrozomi insidansı % 44'den % 11'e inmiştir⁽²⁵⁾. Ultrasonografi ile 30-33. haftalarda yapılan ölçümlerde, fetal abdominal çevrenin 90 persentilin üzerinde olduğu saptanan gebelerde, diabet tedavisinin yoğunlaştırılması tavsiye edilmiştir⁽⁶⁹⁾. Aynı şekilde, ultrasonografi ile makrozomi tanısı konulan gebelerde, sezaryen yapılarak veya erken gebelik haftasında indüksiyon yapılarak neonatal morbidite azaltılabilmektedir⁽⁷⁰⁾.

Bu bilgilerin ışığında, gebelik öncesinde diabetik olduğu bilinen kadınların gebelikleri planlanmalı, sadece glisemik kontrol altında iken gebeliklerine izin verilmelidir. Gebelik sırasında müracaat eden veya ilk tanısı bu dönemde konulan olgularda süratle glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bu gebeler antenatal ve intrapartum dönemde monitörize edilmelidir. Fetal iyilik hali, 32. haftadan itibaren haftada bir kez, 36. haftadan itibaren haftada iki kez yapılan non stress test (NST) ile takip edilmelidir. Biofizik profil skorlaması ile izlenen diabetik gebelerde perinatal morbidite ve mortalitede belirgin azalma olduğu gösterilmiştir⁽⁷¹⁾. Neonatal bakım, doğum odasında hazır bulunacak deneyimli bir çocuk hekimi tarafından yapılmalıdır. İdeal şartların sağlandığı durumlarda perinatal morbidite ve mortalitenin normal toplum seviyesine indirilebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jovanović L, Peterson CM: Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *diabetes Care* 5:24,1982.
2. Essex NL, Pyke DA, Watkins PJ, et al: Occasional Survey: Diabetic pregnancy. *Br Med J* 4:89, 1973.
3. Pedersen J, Molsted-Pedersen L, Andersen B: Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. Analyses of 1332 pregnancies in the Copenhagen series, *diabetes* 23:302,1974.
4. Gellis SS, Hsia DY: The infant of diabetic mother. *Am J Dis Child* 97:11,1959.
5. Hagbard L: Pregnancy and diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand (suppl 30):* 1,1959.
6. Damm P, Molsted-Pedersen L: Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1163, 1989.
7. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al: Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: A comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 155:293,1986.
8. Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, et al: Gestational diabetes: Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 34:13,1985.
9. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, et al: Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 116:901, 1973.
10. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, et al: Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 34:119,1985.
11. Philipson EH, Kalhan SC, Rosen MG, et al: Gestational diabetes mellitus: Is further improvement necessary? *Diabetes* 34:55, 1985.
12. Society of Perinatal Obstetricians yıllık toplantısında sunulmuştur. San Francisco, California, 1991.
13. Bradley JR, Nicolaides KH, Brudenell JM: Are all infants of diabetic mothers "Macrosomic"? *Br Med J* 297:1583,1988.
14. Elliot JP, Garite TJ, Freeman RK, et al: Ultrasonic prediction of fetal macrosomia in diabetic patients. *Obstet Gynecol* 60:159,1982.
15. Naeye RL: Infants of diabetic mothers: A quantitative, Morphologic study. *Pediatrics* 35:980,1965.
16. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Anderson GV, Lowensohn RI: Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 127:465,1977.
17. Kek LP, Ng CSA, Chang KP, et al: Extremes of fetal birthweight for gestation in infants of diabetic mothers. *Ann Acad Med Singapore* 14:303,1985.
18. Hill WC, Pelle-Day G, Kitzmiller JL, Spencer EM, et al: Insulin-like growth factors in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. *Horm Res* 32(5-6): 178,1989.
19. Falluca F, Gargiulo P, Troili F, et al: Amniotic fluid insulin, C-peptide concentrations, and fetal morbidity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 153:535,1985.
20. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA: Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 66:762,1985.
21. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, et al: Maternal diabetes and respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 294:357, 1976.
22. Smith BT, Giroud CJP, Robert M, et al: Insulin antagonism of Cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J Pediatr* 87:953,1975.
23. Curet LB, Tsao FH, Zackman RD, Olson RW, Henderson PA: Phosphatidylglycerol, Lecithin/Sphingomyelin ratio and respiratory distress syndrome in diabetic and non-diabetic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 30(2): 105,1989.
24. Halmann M, Teramo KA: Amniotic fluid phospholipid profile as predictor of fetal lung maturity in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 54:703,1979.
25. Lin CC, River J, River P, et al: Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet Gynecol* 67:51, 1986.
26. Dudley DK, Black DM: Reliability of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 66:521,1985.
27. Farrel PM, Engle JM, Curet LB, et al: Saturated phospholipids in amniotic fluid of normal and diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 64:77,1985.
28. Mimouni F, Miodovnik M, Whitsett JA, et al: Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: No direct adverse effect of maternal diabetes with modern management *Obstet Gynecol* 69:191,1987.
29. Fadel HE, Saad SA, Nelson GH, Davis HC: Effect of maternal-fetal disorders of Jung maturation. I. Diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 155(3):544,1986.
30. Lemons JA, Vargas P, Delaney JJ: Infant of the diabetic mother: Review of 225 Cases. *Obstet Gynecol* 57:187,1981.
31. Persson B, Gentz J: Neuropsychological outcome. *Acta Paediatr Scand* 73:349,1984.
32. Tsang RC, Leinman LI, Sutherland JM, et al: Hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 80:384,1972.
33. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al: Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 67:637,1981.
34. Olsen BR, Osier M, Pedersen J: Neonatal jaundice in infants born to diabetic mothers. *Dan Med Bull* 10:18,1963.
35. Stevenson DK, Ostrander CR, Cohen RS, et al: Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. *Eur J Pediatr* 137:255,1981.
36. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H: Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 360:101,1989.
37. Gross GP, Hathaway WE, Me Gaughey HY: Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 82:1004,1973.
38. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K: Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 26:325(13):911,1911.
39. Hadden DR, Byrne E, Trotter I, et al: Physical and psychological health of children of type I (insulin-dependent) diabetic mothers. *Diabetologia* 26:250,1984.
40. Green OG, Winter RS, Depp R, et al: Fuel-mediated teratogenesis: Prospective correlations between anthropometric development in childhood and antepartum maternal metabolism. *Clin Res* 35:657A, 1987.
41. Molsted-Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet* 1:1124,1964.
42. Soler NG, Walsh CH, Malins JM, et al: Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Q J Med* 178:303,1976.
43. Day RE, Insler J: Maternal diabetes mellitus and congenital malformation. Survey of 205 cases. *Arch Dis Child* 51:935,1976.
44. Kucera J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 7:61,1971.
45. Connell FA, Wadheim C, Emanuel I: Diabetes in pregnancy: a Population based study of incidence. Referral for care, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1;151(5):598,1985.
46. Karlson FA: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 112:213, 1972.
47. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al: Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital malformations in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 304:1331, 1981.
48. Ylinene K, Aula P, Stenman UH, et al: Increased risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c in early pregnancy. *Br Med J* 289:345,1984.
49. Mills JL, Baker L, Goldman AS: Malformations in infants of diabetic mothers occur before seventh gestational week. *Diabetes* 28:292,1979.
50. Pedersen J, Molsted-Pedersen L: Congenital malformations: The possible role of diabetes care outside pregnancy. In Elliot K. O'Connor M (eds): *Pregnancy metabolism, diabetes and the fetus*, ciba foundation series 63. Amsterdam, Excerpta Medica, pp 265-271,1979.
51. Fuhrman K, Reiher H, Semmler K, et al: The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. *Exp Clin Endocrinol* 83:173,1984.
52. Kitzmiller JL, McCoy DL, Gin G, et al: A regional perinatal program to prevent congenital anomalies in infants of diabetic mothers. CV Mosby: Society for gynecological investigation meeting. Toronto, Canada (Abstract 67), 1986.
53. Lin CK, Kuo PL, Lin JK, Yau KI, Chang HS, et al: Clinical analysis of infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Sin* 30(4):233,1989.
54. Reller MD, Reginald CT, Meyer RA, et al: Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr* 1063:86,1985.

- 55. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, et al:** Cardiac septal hypertrophy in hiperinsulinemic infants. *J pediatr* 96:535, 1980.
- 56. Veille JC:** Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 79(1):51-4,1992.
- 57. Kleinman CS, Copel JA, Pihu G, et al:** The role of fetal echocardiography in the management of the pregnant diabetic. *Pediatr Res* 20:370, 1986.
- 58. Ditzel J:** Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Fed Proc* 38:2484,1979.
- 59. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DL, et al:** Effect of maternal hypoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 144:585,1982.
- 60. Philipps AF, Dubin JW, Matty PJ, et al:** Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 16:653,1982.
- 61. Bjork O, Persson B:** Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 3:37,1981.
- 62. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al:** Direct association of maternal glysemic control with fetal erythropoietin in diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 21:349A, 1987.
- 63. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, et al:** Amniotic fluid erythropoietin in high risk pregnancies. *Pediatr Res* 19:164A, 1985.
- 64. Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenningsen NW:** Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63(5):467,1984.
- 65. Roberts AB, Pattison NS:** Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience 1968-1987. *N Z Med J* 9:103(889):211,1990.
- 66. Drexel H, Bichler A, Sailer C, Lisch HJ, Braunsteiner H, et al:** Prevention of perinatal morbidity and mortality by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 11(10):761-8,1988.
- 67. Schoetzau A, Hillebrand B:** Neonatale morbiditat von kindern diabetischer mutter. *Z Geburtshilfe Perinatal* 194(2):58-64, 1990.
- 68. De Muylder X:** Perinatal complications of gestational diabetes. The influence of the timing of the diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 18(1-2):35-42,1984.
- 69. Bochner CJ, Medearis AC, Williams J, Castro L, Hobel CJ, et al:** Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and other dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 157(37:703-8,1987.
- 70. Delpapa EH, Mueller-Heubach E:** Pregnancy outcome following ultrasound diagnosis of macrosomia. *Obstet Gynecol* 78(3[Pt1]):340-3,1991.,
- 71. Johnson C, Lange I, Harman CR, et al:** Management of the pregnant diabetic using fetal biophysical profile scoring. *Obstet Gynecol* 72:841-6,1988.

Diyabetik Embriopati/Spontan Abortus: Prekonsepsiyonel, Konsepsiyonel Yaklaşım

Lütfü ÖNDEROĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Diabetik gebelerde perinatal mortalite son yarım yüzyılda 6-7 kat civarında düzelmiştir ⁽¹⁾. Gebeliğin son yarısındaki çağdaş obstetrik yaklaşım ölü doğum ve iatrojenik prematürite ile savaşı kazanırken neonatologlar da metabolik ve respiratuvar sorunların üstesinden gelebilmektedir. Perinatal ölümlerde konjenital malformasyonlar tüm diabetik vakalarda % 40 gibi önemli bir oranda öne çıkmıştır. Embryonik dönemde yetersiz glisemik kontrol burada rol alırken, konsepsiyon çevresindeki kontrolsüzlüğün aynı zamanda spontan düşüklerin artışından da sorumlu tutulabileceği yönünde çeşitli kanıtlar ortaya koyulmaktadır.

Diabetik Embriopati

Sıklık

Diabetik gebeliklerde majör fetal anomali sıklığı % 7.5-12.9 arasında gösterilmektedir ^(3,4,5). Non-diabetiklere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon insidansındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diabette ⁽⁶⁾ ise anomali sıklığı normal popülasyondan bir ayrıcalık göstermemektedir ⁽⁷⁾. Diabetik anne çocuklarında sık görülen konjenital anomaliler Tablo I'de gösterilmiştir.

Etyoloji

İnsüline bağımlı diabetiklerde (IDM) konjenital malformasyon patogenezi erken gebelikteki metabolik sorunlar ile çeşitli başka faktörlerden kaynaklanabilir. Metabolik bozuklukların yanı sıra somatomedin inhibitörleri araşidonik asit yetersizliği, maternal vaskulopati ve yolk kesesi yetersizliği ana başlıklar olarak sayılabilir ⁽⁸⁾. Hayvan modellerinde hiperglisemi, hipoglisemi ve hiperketoneminin organogeneziste major yapısal defektleri oluşturabilecekleri gösterilmiştir ^(9,10,11). Mills ve arkadaşları postkonsep-

siyonel ilk 6 haftada hiperglisemik ortamın önemli rolünden söz etmektedirler ⁽¹²⁾. Bu yönde birinci trimester glikolize hemoglobin düzeyleri ile korele çalışmalar bulunmaktadır ^(4,13,14). Hipergliseminin daha çok iskelet ve nöral defektler ile ilişkili olduğu embryo-kültür yöntemleri ile gösterilmiştir ⁽¹⁵⁾. Bu defektler yolk kesesinin mikroskopik ve ultrastrüktürel hasan ile bağımlı bulunmuştur. Hiperglisemi yolk kesesi fonksiyon bozukluğu yaparak embryonun besin transferi ve oksijenizasyonunu engelleyerek yapısal bozukluklara yol açabilirler ⁽¹⁶⁾. Hiperglisemi, sorbitol artışı sonucunda myo-inositol düzeylerinin azalması ile kompetisyona girerek myo-inositolün intrasellüler azalışına sebep olmaktadır ⁽¹⁷⁾. Bu arada hiperglisemik embriopatide araşidonik asit fonksiyonel yetersizliği de aracılık edebilir. Araşidonik asit ilavesi (in vivo ve in vitro) konjenital defektlerde anlamlı düşüşe neden olmuştur ⁽¹⁸⁾.

Hipoglisemi

Deneysel çalışmalar da çok kısa dahi olsa hipoglisemik dönemlerin de dismorfogenez ile ilgili olabileceğini göstermektedir ⁽¹⁹⁾. Bu, kritik bir dönemde, özellikle nörolasyon sırasında embriyonun metabolik enerji ihtiyacının karşılanamamasında söz konusu edilebilir. Embriogenezin daha ileri safhalarda hipogliseminin teratojenik etkisi, muhtemelen oksidatif metabolizma sayesinde onanlabildiğinden görülmeyecektir ^(10,20). İnsan çalışmalarında hipoglisemiteratojenitesine ilişkin yeterli delil bulunmamaktadır. Önemli maternal hipoglisemik ataklar gözlenen serilerde konjenital malformasyon artışı izlenmiştir ⁽¹⁴⁾.

Maternal Vaskulopati

White sınıflaması D ve F'de anomali sıklığı % 10-11 civarında iken; B ve C'de % 3 olarak tespit edilmesi maternal vaskulopatiyi de suçlamaktadır ⁽²¹⁾. Fakat

Tablo 1. Diyabetik anne bebeklerinde görülen anomaliler.

İskelet ve Santral Sinir Sistemi
Anensefali, nöral elemanların herniasyonu ile birlikte ya da değil
Anensefali dışındaki nöral tüp defektleri
Kudal regresyon sendromu
Mikrosefali
Kardiak
Büyük damarların transpozisyonu; ventriküler septal defekt birlikte ya da değil
Ventriküler septal defektler (VSD)
Aort koarktasyonu; VSD ile birlikte ya da değil veya patent ductus arteriosus
Atrial septal defektler
Kardiomegali
Renal Anomaliler
Hidronefroz Renal
agenezi Ureteral
duplikasyon
Gastrointestinal
Duodenal atrezi
Anorektal atrezi
Küçük sol kolon sendromu
Diğer
Tek umbilikal arter

burada üzerinde durulması gereken konu daha çok yetersiz metabolik kontrol olmalıdır. Yine hayvan deneylerindeki gözlemlerde glukoz kullanım bozukluğu, serumda somatomedin inhibitörlerinin ortaya çıkmasına neden olarak hiperglisemi ve keton konsantrasyonu artışına sinerjistik etki ile konjenital defekt ve gelişme geriliğine sebep olduğu görülmüştür⁽²²⁾. İnsan çalışmalarında ise bu gözlemler teyit edilmemiştir. Benzer şekilde genetik yakınlık teorisi de tartışılmış fakat hayvan deneylerinin aksine insanlarda tatmin edici sonuçlara ulaşılamamıştır⁽²³⁾.

Diabetik yapısal defektlerin etyolojisinde en azından deneysel alanda multifaktöryel orijin mevcudiyeti insanlarda da benzer nedenleri düşündürmektedir; ancak bu konu ispatlanmaya muhtaçtır. Metabolik yakıtlar olan glukoz ve keton cisimlerinin normal düzeylerinden sapmaları üzerinde daha çok durulmaktadır. Özellikle kritik dönem ilk 9 haftadır (postamenore) ve en fazla risk bu dilimde bulunmaktadır.

Anomaliler

Kraniospinal Defektler

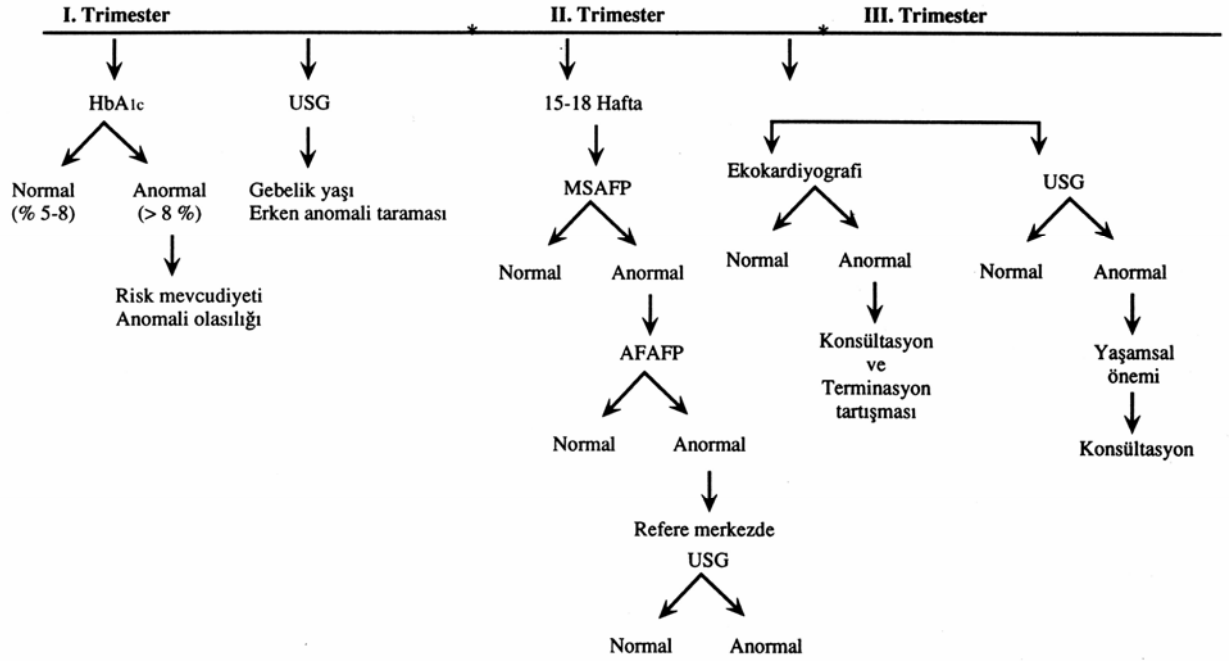
Normal popülasyonda 1-2/1000 sıklığında görülebi-

len nöral tüp defektleri diabetik gebeliklerde 19.5/1000 insidansma sıçramaktadır⁽²⁴⁾. Organ diferansiyasyonu döneminde iyi kontrol edilemeyen vakalarda hiperglisemi ile nöral tüp anomalileri sıklığı hayvan deneylerinde de açıkça belirlenmiştir. Nöroepitelyumda prematür hücre spesializasyonu ve hücre mitozunda azalmalar gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Kudal regresyon sendromu veya fokomelik diabetik embriopati ender görülür; ancak maternal diabette en tipik ve sık gözlenen bir lezyondur⁽²⁶⁾. Genel popülasyondan 200 misli bir katlanma ile diabetik gebeliklerde % 0.2-0.5 sıklığında bulunmaktadır⁽¹²⁾. Dördüncü gebelik haftasından önce embryoda mezodermin midposterior akşındaki bir defektten kaynaklanarak kaudal yapıların hipoplazi ya da agenezisine yol açan bir lezyondur.

Anensefali ise normal popülasyonun üç kat hızında ve en sık karşılaşılan santral sinir sistemi anomalisidir. Sıklık % 57 olarak bildirilmiştir. Diabet bulunsun ya da bulunmasın, etkileşmiş bir fetustan sonra tekrar etme riski % 4 iken iki ardışık etkilenme tekrarlama riskini % 10'a çıkarır⁽²⁷⁾.

Mikrosefali de diabetik gebeliklerde artmış oranda



Şekil 1: Diyabetik embriyopatiye tanısal yaklaşım.

bulunmaktadır. Deneysel olarak in vitro embryo kültürlerinde D-glukoz ilavesi ile izole veya diğer defektlerle birlikte görülebileceği gözlenmiştir⁽¹⁵⁾.

Kardiak Anomaliler

Diabetik gebeliklerde en sık karşılaşılan fetal anomalilerdir. Genel popülasyondan beş kat daha sık olarak sıklık % 4 olarak verilmektedir⁽²⁸⁾. Ancak çalışılan popülasyon ve metabolik kontrol değişkenliği bu oranı çeşitli serilerde farklılandırmaktadır⁽²⁹⁾. En sık karşılaşılanlar septal defektler, transpozisyon ve koarktasyon olarak sayılabilir. Büyük damarların transpozisyonu bunların arasında ön sırayı almaktadır. Diabetin şiddeti ve süresi ile konjenital kalp defektleri arasında bağlantı kurulabilmektedir.

Renal Anomaliler

Renal agenezi, hidronefroz ve ureteral anomaliler bu gebeliklerde renal malformasyonların yelpazesini oluştururlar. İlave olarak Potter, duodenal atrezi ve Meckel divertikülü bulunabilir. Diğer lezyonlarla birlikte gastrointestinal anomaliler de diyabetik gebelerde tarif edilmiştir.

Polihidroamnios ve Anomaliler

Diabetik gebelerde artmış glüköze bağlı olarak amniyotik sıvı osmolalitesinde artış, fetal hiperglisemiden dolayı fetal poliüri veya fetal yutmada azalma öne sürülen polihidroamnios mekanizmalarıdır⁽³⁰⁾. Hidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sık ilişkili (% 45) olarak bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Diğer Anomaliler

Tek umbilikal arter 5 misli sıklıkta gözlenmiştir ve görüldüğünde başka yapısal anomaliler, polidaktili, vertebral anomaliler, talipes veya clubfoot ile multipl kalp ve büyük damar anomalileri özellikle aranmalıdır⁽³²⁾.

Prenatal Tanı

Alfa-fetoprotein, glikolize hemoglobin (HB_{1c}) ve ultrasonografi fetal anomalilerin değerlendirilmesinde üç önemli yöntem olup birlikte kullanılmaları yararlılığı arttırmaktadır.

HbA_{1c}, glisemik kontrolün retrospektif bir değerlendir-

dirilmesi olarak algılandığında, konjenital anomali varlığı hakkında şüphe duyulmasını sağlayabilir. % 8.5 üzerindeki düzeylerinde % 22.4 anomali sıklığı bildirilmiştir⁽³³⁾. Nöral tüp defektleri ile diyabet bağlantısı % 85 sensitivitede de olsa maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP) değerlendirilmesini gündeme getirmektedir. Özellikle ultrason ile MSAFP kombinasyonu yalancı negatifliği 1/500'e düşürebilmektedir⁽³⁴⁾. Ancak hemen anımsatmak gereken nokta diyabetiklerde MSAFP interpretasyonunda gebelik yaşına göre karşılaşılabilecek değerlerin daha düşük olabileceği ve düzeltilmesi gerekliliğidir. Gerekli görüldüğünde amniyotik sıvı alfa-fetoprotein ve asetilkolinesteraz düzeyleri ile ultrasonografik inceleme birleştirilebilir. Kardiyak strüktür ve fonksiyon değerlendirilmesinde fetal ekokardiyografi önemli bir yere sahiptir. Şekil 1'de diyabetik embriyopatiye tanısasal yaklaşım önerileri verilmiştir.

Hiperglisemi ve metabolik sorunların teratojen olduğu kabul edilerek, gebelik öncesi diyabetik kontrol sağlanması bu hastalığa özgü anomalilerin sıklığında düşüş getirebilecektir⁽³⁵⁾.

Spontan Abortus

Birçok değişik grup tarafından ve değişken popülasyonlarda yapılan çalışmalarda spontan abortus hızının diyabetik gebeliklerde genel popülasyona göre en azından hafifçe olarak artmış bulunması dikkat çekicidir^(36,37). İlk trimester iyi kontrollü vakalarda % 7'lere çekilirken, kontrol edilememiş vakalarda düşük hızı % 40'lı rakamlara çıkabilmektedir⁽³⁸⁾.

Glisemik kontrolün kaba bir göstergesi olarak glikolize hemoglobin kullanılmış ve buna ilave son 2-4 haftanın kontrol göstergesi amacıyla glikolize albumin, son 1-2 haftanın göstergesi olarak glikolize total proteinler bakılmıştır. Yüksek glikohemoglobin önceki 4-8 haftalık kontrolü işaret etmekte olup, 8 hafta civarında düşük yapanlarda diğer glikolize ürünlere göre daha yüksek bulunmuştur⁽³⁹⁾. Bu yüzden, perikonsepsiyonel dönemde kontrolsüzlük spontan abortus ilişkisi sonradan elde edilen düzeltilmelerden önemli farklılık göstermektedir. Ancak burada çıkabilecek bir sorun glikolize hemoglobin için alınacak eşik değerlerin belirlenebilmesidir. Laboratuvar farklılıkları, HbA1 değerinin kontrol ortalamasının kaç standard deviasyon yüksekliğinin kendi

hastalarımıza uygulayabileceğimiz konusunda kesin değerler vermemizi engellemektedir.

Preimplantasyon blastokist çalışması yapılan hayvan deneylerinde trofektodermden ziyade iç hücre kitlesi hücre sayısında önemli azalma gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Hipergliseminin yanısıra başka metabolik sorunlar, özellikle hipomagnezemi spontan abortus ve hatta konjenital malformasyonlar için işaret edilmektedir⁽⁴¹⁾.

Biraraya getirilen bilgiler, konsepsiyon öncesi ulaşılan eugliseminin erken ya da geç karşılaşılabilecek problemlerin önlenmesinde belki de en önemli etken olduğunda birleşmekte ve Perinataloglara ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Kalter H:** Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin-dependent diabetes mellitus-United States, Canada and Europe, 1940-1988. Morbidity and Mortality Weekly Report, 39:363-365,1990.
2. **Mills JL:** Malformations in infants of diabetic mothers. Teratology, 25:285,1982.
3. **Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K:** Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care, 6:219,1983.
4. **Mills JL, Knoop RH, Simpson JL:** The NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study: Pack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N Eng J Med 318:671,1988.
5. **Greene MF, Hare JW, Cloherty JP:** First trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology, 39:225,1989.
6. **Gabbe SG:** Congenital malformations in infants of diabetic mothers. Obstet Gynecol Surv, 32:125,1977.
7. **Chung CS, Myriantopoulos WC:** Factors affecting risk of congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project. In Birth Defects, original article series (Bergsma D, ed.) Vol 11:10, pp.23-28. The National Foundation of March of Dimes Symposia Specialists, Miami.
8. **Cousins L:** Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. Clin Obst Gyn, 34:481-498,1991.
9. **Baker L, Egler JM, Klein SH, Goldman AS:** Meticulous control of diabetes during organogenesis prevents lumbosacral defects in rats. Diabetes, 30:955,1981.
10. **Freinkel N:** Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. Horm Metab Res, 20:473,1988.
11. **Eriksson RSM, Thunberg L, Eriksson U.I:** Effects of interrupted insulin treatment of fetal outcome of pregnant diabetic rats. Diabetes, 38:764,1989.
12. **Mills JL, Baker L, Goldman AS:** Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: implications for treatment. Diabetes, 28:292,1979.
13. **Key TC, Giuffrida R, Moore TR:** Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated-diabetic patient. Am J Obstet Gynecol, 156:1096,1987.
14. **Kit/miller JL, Gavin LA, Gin GD:** Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. JAMA 265:731, 1991.
15. **Pinter E, Reece EA, Leraneth CZ:** Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia: ultrastructural analysis of yolk sac differentiation associated with embryopathy in rat conceptus under hyperglycemic conditions. Teratology, 33:73,1986.

- 16. Reece EA, Pinter E, Leranath CZ:** Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia: horseradish peroxidase uptake in the assessment of yolk sac function. *Obstet Gynecol*, 74:755, 1989.
- 17. Weigensberg M, Garica-Palmer F, Freinkel N:** Competition between glucose and myoinositol for transport in the embryo: a possible contributor to the embryopathy of hyperglycemia? *Clin Res*, 35:863A, 1987.
- 18. Pinter E, Reece EA, Leranath CZ:** Arachidonic acid prevents hyperglycemia-associated yolk sac damage and embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*, 155:691, 1986.
- 19. Sadler TW, Hunter ES:** Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*, 157:190, 1987.
- 20. Buchanan TA, Sipos GF:** Lack of teratogenic effect of brief maternal insulin-induced hypoglycemia in rats during late neurulation. *Diabetes*, 38:1063, 1989.
- 21. Molsted-Pederson L, Tygstrup I, Pederson J:** Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. *Lancet*, 1:1123, 1964.
- 22. Sadler TW, Hunter ES, Wynn RE, Phillips LS:** Evidence for a multifactorial origin of diabetes-induced embryopathies. *Diabetes*, 38:70, 1989.
- 23. Eriksson UJ:** Importance of genetic predisposition in maternal environment for the occurrence of congenital malformations in offspring of diabetic rats. *Teratology*, 37:365, 1988.
- 24. Milunsky A:** Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 142:1030, 1982.
- 25. Reece EA, Pinter E, Leranath CZ:** Malformations of the neural tube induced by in vitro hyperglycemia: An ultrastructural analysis. *Teratology*.
- 26. Kucero J:** Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med*, 7:73, 1971.
- 27. Soler NG, Walsh CH, Malins JM:** Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Quart J Med*, 178:303, 1976.
- 28. Rauland TW, Hubbell JP, Nadas AS:** Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 8:815, 1973.
- 29. Pedersen LM, Tygstrup I, Pederson J:** Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications, *lancet*, 1:1124, 1964.
- 30. Van Otterlo LC, Wladimiroff JM, Wallenburg HCS:** Relationship between fetal urine production and amniotic fluid volume in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes. *Br J Obstet Gynecol*, 84:205, 1977.
- 31. Alexander ES, Spitz HB, Clark RA:** Sonography of polyhydramnios. *AJR*, 138:434, 1982.
- 32. Froehlich LA, Fujikura T:** Significance of a single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*, 94:274, 1966.
- 33. Miller E, Hare JW, Cloherty JP:** Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Eng J Med*, 304:1331, 1981.
- 34. Milunsky A:** Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 142:1030, 1982.
- 35. Fuhrman K, Reiher H, Semmler K:** The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. *Exp Clin Endocrinol*, 83:173, 1984.
- 36. Kalter H:** Diabetes and spontaneous abortion: a historical review. *Am J Obstet Gynecol*, 156:1243, 1987.
- 37. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG:** Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Eng J Med*, 319:1617, 1988.
- 38. Rosenn B, Khoury J, Williams T:** Risk profile for spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 164:287, 1991.
- 39. Miodovnik M, Skillman C, Holyroyde JC:** Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*, 153:439, 1985.
- 40. Pampfer S, De Hertogh R, Vanderheyden I:** Decreased inner cell mass proportion in blastocysts from diabetic rats. *Diabetes*, 39:471, 1990.
- 41. Mimouni F, Miodovnik M, Tsang RC:** Decreased maternal serum magnesium concentration and adverse fetal outcome in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol*, 70:85, 1987.

Fetal Makrozomi

Acar KOÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Perinatal tıbbın üzerinde önemle durduğu ve bu alanda çalışan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı patolojilerden biri olan diabetes mellitus (DM) ve gebelik konusunda fetal açıdan en büyük komplikasyonlardan biri fetal makrozomidir. Özellikle ülkemiz şartlarında antenatal bakım hizmetlerinin tam olması ve risk gruplarında belli merkezlerin dışında tarama testlerinin rutin yapılmaması nedeniyle tam bir istatistik verememekle birlikte literatür incelendiğinde fetal makrozominin yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye neden olduğu açıkça görülür. Bu durumlar operatif ve travmatik doğum oranlarında artışa yol açtığı gibi çocukluk ve hatta yetişkinlik dönemindeki obezitelelerin bir kısmının nedeni olabilir.

Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır^(1,2). LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır^(1,2). Çok fazla olmamakla beraber bazı çalışmalarda ponderal indeks 2.85'in üzerinde bulunan fetüsler LGA olarak değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. Ponderal indeks=Ağırlık (gr)x100/boy (cm)³.

Fizyopatoloji

Fetal makrozominin fizyopatolojisi hakkında bugün için kabul edilen çeşitli görüşler vardır.

Fetal gelişim ve buna bağlı patolojiler çok eski yıllardan beri araştırma konusu olmuş ve modern anlamda perinatal tıp kavramlarının gelişmesi sayesinde bu konu büyük ölçüde aydınlatılabilmektedir. Gerçek mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, fetal beslenme ve çevre faktörleri gibi multifaktöriyel bir etkileşimin fetal gelişmeyi ta-

yin ettiği söylenebilir. Fetusun gelişim süreci içinde hormon bağımlı ve hormon bağımsız iki mekanizma vardır⁽⁶⁾. Hormon bağımlı gelişmede en önemli hormon insülinidir. Growth hormon ve tiroksinin postnatal hayattaki önemlerinin aksine intrauterin hayatta fetal ağırlıkla ilişkisi gösterilememiştir^(6,7). Hormon bağımsız mekanizmada placenta ağırlığı ve placentel membran yüzeyi (11 m²), yeterli uterin ve umbilikal kan akımı ve oksijen, glikoz, aminoasit gibi substratların oram çok önemli rol oynar^(6,8,14).

Erken gebelikte fetal büyüme başlıca genetik faktörlerin etkisi altındadır. Normal bir fetusun total vücut ağırlığının % 50-60 genetik ve maternal çevresel faktörlere bağlıdır⁽⁶⁾.

Plasentanın büyüklüğü fetal ağırlıkla orantılı bulunmamıştır. Makrozomik fetüslerin genellikle plasentaların da diğer fetüslere göre büyük olduğu bilinen bir gerçektir. Bu ilişkinin nedeni tam açıklanamamakla birlikte sonuç olarak plasentadan fetüsa fazla maternal substrat akımına yol açar. Büyük plasentada kan akımı artmış, villöz yüzey alanı genişlemiş olduğundan anneden fetüsa substrat akımında hızlanma olur.

Plasentada büyüklüğüyle orantılı bol miktarda insülin reseptörü vardır^(8,9). Buna karşılık maternal plazma insülin seviyesinin bu reseptörler aracılığıyla plasental gelişme veya substrat geçişi üzerine etkisi, gerek invivo ve gerekse invitro çalışmalarda gösterilememiştir^(9,10). Plasentanın insülin-like growth faktörler (IGF1 ve IGF2) açısından da zengin olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. IGF'lerin plasental büyümede muhtemelen otokrin/parakrin rolleri olup, human koryonik somatomotropin ve human growth hormon-like peptidler tarafından etkilenir. Bu regülasyon diabetik gebeliklerde bozulmuş olmasına ve bunların fetal sirkülasyonda saptanmamasına rağmen, plasentanın neden aşırı büyüdüğü izah edile-

memektedir. Maternal plazma substratlarının fetal büyüme üzerindeki etkileri başta gebelik yaşı olmak üzere pek çok çevresel etkenlere bağlıdır. Gestasyonel diabetli hastalarda diet uygulamasıyla metabolik durumun kontrol edilebildiği vakalarda seri incelemelerde maternal plazma glukoz ve serbest yağ asitleri oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁾. Öte yandan gestasyonel diabetli hastalarda total plazma kolesterol seviyesi kontrol grubuna göre farklı bulunmamış olmakla birlikte, total plazma trigliserit seviyesi sınırdan yüksek bulunmuştur. Gelişmede yapı taşı rolü oynayan amino asitler plasentayı aktif transportla geçerler. Bunların regülasyonunda etkili olan insülinin tipi diabetli vakalarda düşük olması nedeniyle maternal plazma aminoasit seviyesi anormal bulunur⁽¹²⁾. Bir çalışmada tip I diabetli kadınlarda plazma aminoasit ve total aminoasit seviyeleri nonobez kontrol grubu gebelere göre belirgin yüksek olup, total aminoasit seviyesi ile fetal ağırlık arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Bu korelasyon en güçlü olarak maternal serin seviyesi ile fetal ağırlık arasında bulunmuştur⁽¹³⁾.

Fetal büyümede önemli olan bir başka faktör de plasental kan akımının yeterli olmasıdır. DM'da yukarıda da bahsedildiği gibi plasentayı büyüten pek çok faktör vardır. Aşın büyümüş plasentada kan dolaşımını daha fazla olacak ve maternal substratların fetusa geçişi de bu oranda hızlı olacaktır. Ancak vaskulopati komplikasyonu eklenen vakalarda bu varsayım geçerli olmadığından gelişmeye ait bazı patolojiler de ortaya çıkabilecektir. Öte yandan aşın sıkı bir glisemik kontrol veya glukozun toksik etkisi de fetal gelişmeyi kötü yönde etkileyebilir^(14,15). Bu gibi durumlarda gelişme geriliği gösteren fetuslarla da karşılaşılabılır.

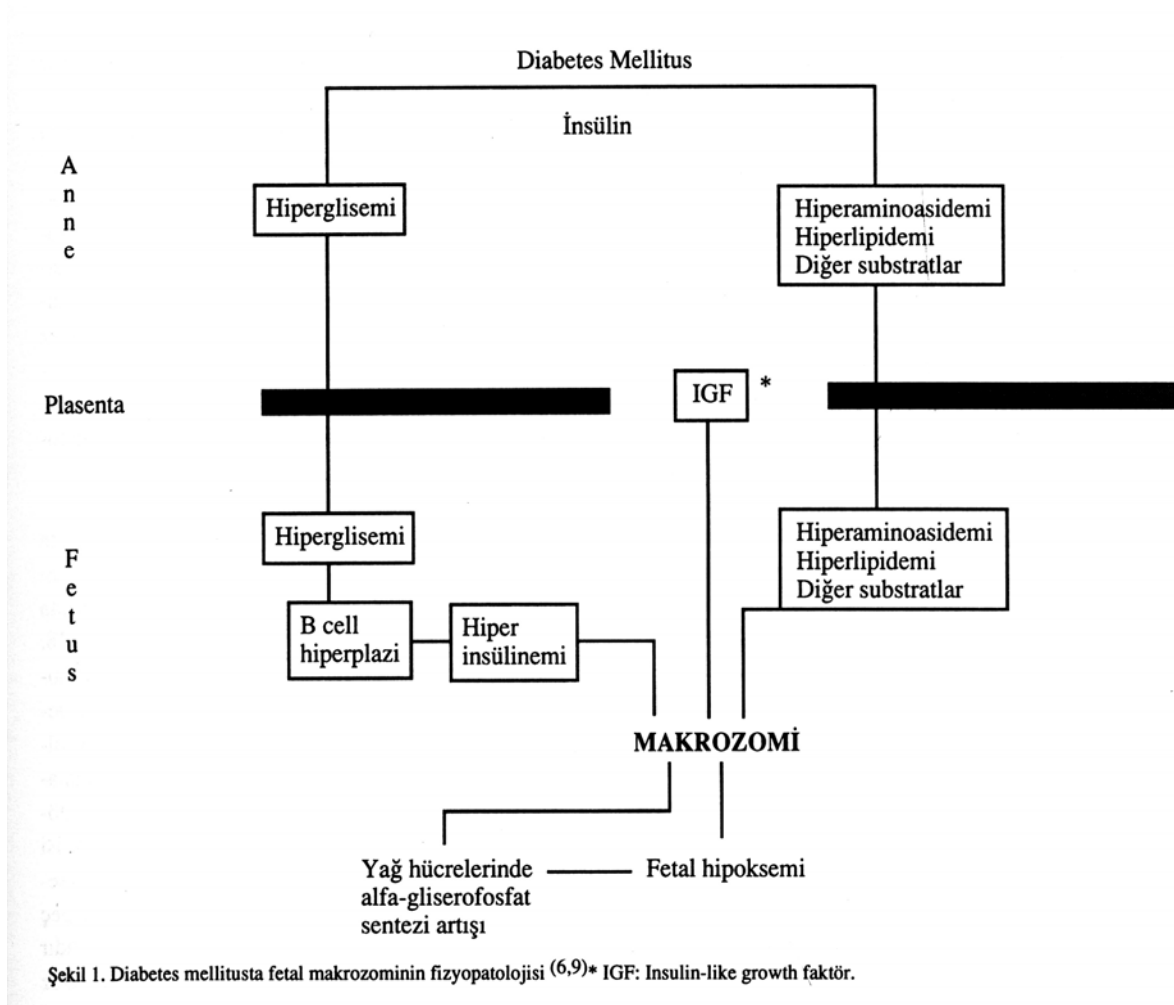
Bütün bu çalışmalarda diabet vakalarında maternal plazma glukoz, serbest yağ asitleri, aminoasitler ve bir yere kadar trigliseritler gibi yakıt maddelerinin seviyelerinde anormallik olduğu ortaya konmuştur. Bunların intrauterin hayattaki etkileri araştırılmış ve makrozomik bebeklerin oluşumundaki fizyopatoloji ortaya konmaya çalışılmıştır.

Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer. Genel olarak fetal glukoz seviyesi, maternal seviyenin % 80'idir. Bu olay maternal kan şekeri seviyesiyle orantılı olarak fetusta da hiperglisemiye

yol açar. Pedersen teorisi olarak bilinen ve bu ilişkiye dayanan olayda; fetustaki hiperglisemi endojen fetal hiperinsulinizme yol açacak ve genel olarak büyümeyi indükleyici bu hormonun etkisiyle yağ dokusundaki artış fetal makrozomiye oluşturacaktır^(16,19). Ancak Pedersen teorisi genel olarak kabul edilmekle beraber bazı vakalarda durumu izah etmekten uzaktır. Özellikle bazı diabetli vakalarda iyi bir glisemik kontrol uygulanmasına rağmen fetal makrozominin görülmesini açıklayamamaktadır⁽¹⁶⁾. Dolayısıyla diğer maternal substratların da etkisi olduğunu ileri süren Freinkel'in teorisi üzerinde durulmaktadır⁽¹⁷⁾. Böylece diabetik annelerin fetuslarında görülen makrozominin genel substrat artışı ve fetal hiperinsulinizm olduğu söylenebilir. Öte yandan genişletilmiş Pedersen teorisi olarak isimlendirilmiş ' bir başka varsayımına göre, bu tip fetuslarda ortaya çıkan makrozominin relatif bir fetal hipoksiye yol açarak dokunun glukoz kullanımında değişikliğe neden olduğu ve bunun da fetal yağ hücrelerinde a-gliserofosfat sentezini artırarak fetal adipoziteyi daha da artırdığı ileri sürülmüştür⁽¹⁸⁾. Şekil 1'de gestasyonel diabete fetal makrozomiye yol açan faktörler şematik olarak gösterilmiştir.

İnsülin Tedavisinin Rolü

Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreas-tan 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve ölçülebilen değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. İnsülin reseptörlerinin 11.-12. haftalarda maksimum seviyeye ulaşmalarına rağmen insüline affinite kazanmaları ancak ileri gebelik haftalarında oluşur^(6,19). İntrauterin hayatta karbonhidrat metabolizması büyük oranda insüline bağımlı değildir. İki grup üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında kontrol grubuna sadece glukoz infüzyonu yapılırken deney grubuna glukozla birlikte endojen fetal insülin salgısını inhibe etmek için somatostatin de verilmiş ve sonuçta glukoz utilizasyonunun her iki grupta farklı olmadığı izlenmiştir⁽¹⁹⁾. Bu durumda fetal insülinin rolü büyük ölçüde fetal gelişmenin regülasyonu şeklindedir. Pankreatik agenezi veya yenidoğan geçici diabet saptanan çocuklarda genellikle bir intrauterin gelişme geriliğinin de olaya eşlik etmesi bu varsayımı desteklemektedir^(6,12,19). Diabetik kadınlarda yapılan otopsilerde maternal hiperglisemi ile doğru orantılı olarak pankreasın beta hücrelerinde hi-



perplazi ve pankreatik odaklarda volüm artışı izlenmiştir. Öte yandan bu çocuklarda özellikle karaciğer, kalp, akciğer, timus ve adrenal glandlar da diabetik olmayan gebelerin çocuklarına göre daha hipertrofik ve hiperplazik bulunmuştur⁽⁹⁾. Bugünkü bilgilerin ışığı altında insülin plasentadan geçemez. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal orijinli olduğu kabul edilir⁽¹⁹⁾. Bu nedenle gebelik ve diabet vakalarında anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetus üzerinde etkili olamaz. Öte yandan yarılanma ömrü 30 dakika kadar olan insülin, anneye intravenöz yoldan verildikten sonra, plasentadan geçmesi için gerekli sürede etkisini kaybeder. Ancak hayvan insülini kullanılması durumunda annede oluşan antikörlere bağlı insülinin plasentadan geçtiği ve bu yolla fetus üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür⁽²⁰⁾. Buna karşılık bu görüşü kabul etmeyen fakat insan insülinin hayvan insülinine göre maternal metabolik kontrolü daha az komplikasyonlarla sağladığını savunan ve hay-

van insülini kullanılan vakalarda makrozomi insidensinde artış olmadığını ileri süren çalışmalar vardır^(5,21).

Makrozominin Önlenmesi

Yukarıda fizyopatolojisine değinilen ve özellikle diabette izlenen makrozomi, gelişmiş perinatal tıp uygulamalarına rağmen % 8-45 oranlarında bildirilmektedir^(3,4,22,23). Fetal makrozominin önlenmesindeki en önemli nokta diabetik gebelerin teşhis edilmesidir. Her ne kadar diabet vakalarında (tip I ve tip II) hastalar durumlarından haberdar olsalar da, özellikle risk gruplarında görülen gestasyonel diabetin zamanında tanınması şarttır. Hangi tip diabet olursa olsun amaç tüm gebelik boyunca uygun bir metabolik dengenin sağlanmasıdır. Burada insülinin yeri ve önemi büyüktür. İnsülin hem terapötik, hem de makrozominin önlenmesi için profilaktik amaçla kullanılır.

Risk gruplarında diabet teşhisi için çeşitli inceleme yöntemleri vardır. Burada teknik ve özelliklerinden bahsedilmeyecek olan bu testlerin hepsi annedeki bozulmuş glukoz toleransını ortaya koymaya yöneliktir. Bugün için en çok başvurulan test 50 gr oral glukoz ile yapılan tarama testidir. Bu testte patolojik değer elde edilmesi halinde 100 gr'lik oral glukoz tolerans testi uygulanarak hastaların saptanması için seçilecek en iyi yoldur. Bir çalışmada oldukça geniş bir gebe popülasyonunda 24-28. gebelik haftalarında 50 gr oral glukoz ile tarama testi yapılmış ve 1 saat sonraki kan şekeri 135 mg/dl veya üzerinde bulununca patolojik sayılarak 100 gr'lik yükleme testine geçilmiştir. Burada vakaların % 13'ünde patolojik değerler saptanmış ve makrozomi insidansı kontrol grubuna göre 3 kez artmış olarak bulunmuştur⁽²²⁾.

Bir başka çalışmada 24-28. gebelik haftasında yapılan oral glukoz tolerans testinin 1 değerinin patolojik çıkmasıyla fetal makrozomi insidansının 6 kez arttığı bildirilmiştir⁽²³⁾.

Prospektif bir çalışmada ise açlık kan şekeri 105 mg/dl veya üzerinde olan grup gebelerde kontrol grubuna göre 2 misli fazla makrozomik gebelik saptanmıştır⁽¹⁵⁾. İnsülin tedavisine açlık plazma glukoz seviyesi 95/dl veya üzerinde değer elde edilince başlanması fetal makrozomi insidansını belirgin ölçüde azaltır⁽⁶⁾. Öte yandan makrozominin daha çok postprandial glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu ve asıl olarak gebelerde postprandial 1 saatteki glukoz seviyesinin 130 mg/dl seviyesinde tutulması gerektiği önerilmiştir⁽²⁴⁾. Yine aynı çalışmada postprandial 1. saatteki glukoz 130 mg/dl seviyesinin altında olacak şekilde insülin tedavisinin yapılmasının gestasyon yaşma göre küçük fetusların (SGA) insidansında artmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Diabetli vakalarda dietin önemi hiçbir zaman unutulmamalıdır. Gebelikte diet metabolik kontrolün sağlanabilmesi için üzerinde ayrıca durulması gereken bir husustur. Yapılan pek çok çalışmada sadece diyetle ve insülin tedavisine ek olarak verilen diyetle makrozomi insidansının azaldığı bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Coustan'ın bir çalışmasında hiç tedavi olmayan, sadece diet uygulanan ve diyetle birlikte profilaktik insülin uygulaması yapılan üç grup gestasyonel diabetli vakada; tedavi olmayan grupta % 50, diet uygulanan grupta % 36, diyetle birlikte insülin alan grupta

ise % 7 oranında makrozomi bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Bir çalışmada ise 24-28. haftalık gebeliklerde tarama testleriyle saptanan gestasyonel diabetli 153 hastada 1800-2000 Kcal'lik diet uygulanmış ve kan şekeri sık kontrollerle ölçülmüştür. Kan şekeri regüle olmayan vakalarda insülin tedavisine geçilmiş ve sonuçta her iki grup arasında fetal makrozomi insidansında farklılık bulunmamıştır. Buradan hareketle çalışmacılar profilaktik insülin uygulamasının gereksiz olduğunu vurgulamışlardır⁽²⁷⁾. Ancak bu çalışmadaki hasta popülasyonu hafif ve orta derecede gestasyonel diabetli olan vakalardır ve çoğu durumlarda insülin tedavisinin etkili olduğu da bir gerçektir.

İnsülin tedavisine tip I ve tip II diabetik vakalarda gebeliğin başından itibaren kontrollü olarak devam edilmelidir. Ancak gestasyonel diabet vakalarında tedaviye genellikle tarama testlerinin yalıtıldığı 24-28. gebelik haftalarında başlanır. Otopsi çalışmaları sonucunda yağ dokusunun gelişmesi ve trigliserid depolanması asıl olarak gebeliğin son trimesterinde olduğu gösterilmiştir. Bu olay kontrol altına alınamayan diabet vakalarında da hemen hemen aynı dönemlere rastlar⁽¹²⁾. Yani makrozomi profilaksisi için insülin uygulaması yapılacaksa son trimester seçilmeli ve mümkün olduğunca erken ve de en geç 36. gebelik haftasından önce tedaviye başlanmalıdır⁽²⁶⁾. Seçilecek insülin human insülin olmalıdır. Doz ve tedavi şeması bu derginin diğer konularında geniş olarak verilmiştir.

Diabetli hastalarda metabolik dengeyi kontrolde kullanılan glikosile hemoglobin ve fruktozamin seviyelerinin fetal makrozomiyi yansıtabilecek bir parametre olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(16,28,29).

Makrozomide Ultrasonografik Yaklaşım

Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvurulan bir inceleme yöntemidir.

LGA fetuslar iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi nondiabetik kadınlarda görülen ve fetal baş, abdomen, boy ve ağırlık ölçülerinin % 90 persentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Bu tip fetuslar çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diabetik anne fetusları olup baş ve fe-

mur ölçüleri % 90 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 persentilin üzerinde bulunurlar ^(3,30). Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar ^(16,31). Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adale gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak hipertrofi ve hiper-plaziye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar ⁽³²⁾. Hiperinsülineminin beyin üzerinde büyüme açısından fazla etkisi olmaması nedeniyle biparyatel çap ile makrozomi tayini yapılmasının hatalı olacağı kabul edilmektedir ⁽¹⁶⁾. LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulan parametre fetal abdomen çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal abdominal çevrenin ölçülmesi ve bu değer gebelik haftasına göre % 90 persentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılması olduğu ileri sürülmüştür ⁽³³⁾. Landon diabetik gebelerde 32. gebelik haftasından sonra fetal abdominal çevrede hızlı bir artış olabileceğini bildirmişler ⁽³¹⁾. Bu çalışmaya göre abdominal çevredeki artış 1.2 cm/hafta üzerinde olursa % 84 sensitivite ve % 85 spesifite ile fetal makrozominin gelişeceğini bildirmişlerdir.

Bir çalışmada 3. trimesterdeki diabetli gebelerde sonografik olarak omuz bölgesinde humerusun proksimali ile cilt arası ölçülmüş ve 12 mm'nin üzerinde bulunmasının makrozomiye işaret ettiği ileri sürülmüştür ⁽³⁰⁾. Aynı çalışmacılar fetal abdomenin de % 90 persentilin üzerinde bulunduğu durumlarda % 93 doğrulukla makrozomiyi tahmin edebilmişlerdir.

Çeşitli çalışmaların ortaya koymaya çalıştığı baş çevresi/abdominal çevre ve femur uzunluğu/abdominal çevre gibi parametreler fetal makrozomiyi tahmin etmede çok başarılı bulunmamıştır ⁽³⁾.

Diabetik gebeliklerde hidramnios veya en azından amniotik sıvı artışının olabileceğini belirten yayınlarda mekanizma tam açıklanamamakla birlikte hiperglisemiye bağlı fetal poliüri sorumlu tutulmuş ve ikinci trimesterde saptanan hidramnios vakalarında % 80 doğrulukla makrozomi gelişeceğinin söylenebileceği ileri sürülmüştür ⁽¹⁶⁾.

Tüm bu çalışmaların ışığı altında diabetli gebelerde ultrasonografik tetkiklerin düzenli aralıklarla yapıl-

ması ve özellikle fetal abdominal çevrenin iyi değerlendirilmesi yerinde bir yaklaşım olur.

Doğum

Makrozomi teşhisi konduktan sonra doğumun zamanlaması ve şekli önemli hale gelir. Diabetik annenin bebeğinde doğum anında ve doğumdan sonra görülebilecek tüm komplikasyonlar makrozomik fetuslar için de daha ağır olarak geçerlidir.

Diabetik gebelerde fetal akciğer matürasyonundaki gecikme nedeniyle doğumun mümkün olduğunca terme yakın (38-40. haftalar) döneme ertelenmesi gerekir. Eskiden olduğu gibi özellikle makrozomi saptanmış vakalarda 35-36. haftalarda doğum indüksiyonu yapılması fetal mortalite ve morbiditeyi büyük oranda artırır ⁽³⁴⁾. Öte yandan geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada Class A1 ve A2 grubu diabetik gebelerde 40. haftadan önce ve sonra doğum yapan vakalarda kontrol grubu olarak seçilen nondiabetik kadınlara göre fetal morbidite ve mortalite açısından farklılık bulunmamıştır ⁽³⁵⁾. A1 grubunda sezaryen % 10.7 A2 grubunda ise % 22 olarak bulunmuştur. Çalışmacılar bu iki grup gestasyonel diabet vakalarında doğumun spontan başlamasını önermişlerdir. Makrozominin doğum travmaları nedeniyle fetal morbiditeyi artırması operatif doğum insidansını artırır ^(2,35,36). Özellikle glisemik kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur ⁽³⁵⁾.

Gerçekten de diabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nisbette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğum indüksiyonundaki başarısızlık ve fetal distrestir. Couston tarafından önerilen protokole göre 4500 gr üzerinde ağırlığı olan fetuslar, obstetrik anamnezde omuz distosisi ve fetal distres olan gebelerin 40. haftada abdominal yoldan doğurtulması önerilmektedir ⁽³⁶⁾. Bunun dışındaki vakalarda spontan vajinal doğum önerilirken, doğum indüksiyonu gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur ⁽³⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. **Kitzmilller J, Cloherty J, Younger MD, et al:** Diabetic Pregnancy and Perinatal Morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 131:560, 1978.
2. **Coustan DR, Imarah J:** Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836,1985.
3. **Tamura RK, Dooley SL:** The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin obstet Gynecol* 34 (3):526,1991.
4. **Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al:** Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 83 (6): 1029, 1989.
5. **Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al:** Human versus animal insulin in the management of insulin-dependent Diabetes: Lack of effect on fetal growth. *Obstet Gynecol* 78:590,1991.
6. **Langer O:** Prevention of macrosomia. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 5(2):333,1991.
7. **Ayhan A, Yüce K, Bilgin T, et al:** Relation between the birth-weight and cord, maternal serum and amniotic fluid growth hormone levels. *Int J Gynecol obstet* 35(4):305,1991.
8. **Posner BI:** Insulin receptors in human and animal placental tissue. *Diabetes* 23:209,1974.
9. **Kalkhoff RK:** Impact of maternal fuels and nutritional states on fetal growth. *Diabetes* 40(Suppl 2):61,1991.
10. **Ogata ES, Paul RI, Finley SL:** Limited maternal fuel availability due to hyperinsulinemia retards fetal growth and development in the rat. *Pediatr res* 22:432,1987.
11. **Gillmer MD, Beard RW, Oakley MW, et al:** Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. *Br Med J* 22:670,1977.
12. **Metzger BE:** Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. *Diabetes* 40(Suppl 2):99,1991.
13. **Kalkhoff RK, Kandaraki E, Morrow PG, et al:** Relationship between neonatal birthweight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women. *Metabolism* 37:234, 1988.
14. **Langer O, Kozlowski S, Brustman L:** Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: A longitudinal study. *Isr J Med Sci* 27:516,1991.
15. **Langer O, Levy J, Brustman L, et al:** Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161(3):646,1989.
16. **Csakany GM, Baranyi E, Simon J, et al:** Early prediction of fetal macrosomia in diabetes mellitus. *J Perinat Med* 18:297, 1990.
17. **Freinkel N:** Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29:1023, 1980.
18. **Macfarlane MC, Tsakalakos N:** The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 6:88,1988.
19. **Menon RK, Sperling MA:** Role of insulin in the fetus. *Indian J Pediatr* 58:31, 1991.
20. **Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, et al:** Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 323 (5):309,1990.
21. **Peterson LJ, Kitzmilller JL, Peterson CM:** Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: Improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 167:1325, 1992.
22. **Lindsay MK, Graves W, Klein L:** The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 173:103,1989.
23. **Langer O, anyaegbunam A, Brustman L, et al:** Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:593,1989.
24. **Combs CA, Gunderson E, Kitzmilller JL, et al:** Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15(10):1251,1992.
25. **Dornhorst A, Nicholls JS, Probst F, et al:** Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 40(Suppl 2): 161, 1991.
26. **Constan DR:** Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 34(2):288, 1991.
27. **Wechter DJ, Kaufman RC, Amankwah KS, et al:** Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol* 8(2): 131,1991.
28. **Chosh G, Pildes RS, Richton S, et al:** Maternal and cord serum glycosylated protein in neonatal macrosomia and correlation with birth weight. *Obstet Gynecol* 75:79,1990.
29. **Leiper JM, Small M, Talwar D, et al:** Fetal glycaemic control and neonatal complications in diabetic pregnancy. *Diabetes Res* 8(3): 143,1988.
30. **Mintz MC, London MB, Gabbe SG, et al:** Shoulder soft tissue width as a predictor of macrosomia in diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 6(2):240, 1989.
31. **Landon MB, Mints MC, Gabbe SG:** Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 160:115,1989.
32. **Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL:** Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1137,1989.
33. **Bochner CJ, Medearis AL, Williams J, et al:** Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 157:703,1987.
34. **Oats JN:** Obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 5(2):395, 1991.
35. **Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al:** Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 9(5-6):484,1982.
36. **Coustan DR:** Delivery timing mode and management, m Reece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices* p.525. New York: Churchill Livingstone.

Diabetes Mellitus ve Fetal Akciğer Matürasyonu

Yalçın KİMYA, Candan CENGİZ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Embrionik dönemde başlayan fetal akciğer gelişimi, ekstrauterin yaşamda gerekli, etkin gaz değişimini oluşturabilecek duruma kadar devam eder. Akciğerlerin yapısal gelişiminin yanında doğumdan sonra ilk solunumun başlaması ve devamı için gerekli fizyolojik ve mekanik olayların bilinmesi, erken neonatal dönemdeki solunum problemlerinin yönetiminde önemlidir.

Son kabul edilen terminolojiye göre insan akciğerleri başlıca dört gelişim evresinden geçmektedir ⁽¹⁾.

Embrionik dönem: Gebeliğin 4. haftasında akciğer tomurcuklarının belirmesiyle başlar. Sekizinci haftada segmental bronşların oluşmasına kadar devam eder.

Pseudoglandüler dönem: 8-16. haftaları kapsar. Gevşek mezenşim dokusu içinde progresif bronşial dallanma ile karakterizedir.

Kanaliküler dönem: 16-24. haftalar arasında tamamlanır. Bu dönemde asinusların potansiyel gaz değişim yüzeylerinin progresif gelişimi oluşur. Asinuslar terminal bronşiolere bitişik, distal respiratuar ünitelerdir. Vaskülarizasyon bronşlardan başlayarak periferde doğru ilerler. Hava yolu epiteli de buna benzer şekilde merkezden periferde doğru farklılaşır. Trakea ve bronş epitelinin matür olduğu dönemde, distal hava yolları küboidal undifferansiye epitel ile döşelidir ⁽²⁾. Yirmi-yirmiikinci haftalarda primitif alveoller, tip II. epitelyal hücrelerin prekürsörleri olan fazla miktarda sitoplazmik glikojen ihtiva eden hücreler ile döşelidirler. Bu hücreler 22-24. haftalara doğru, progressif olarak, intrasellüler surfaktan ve lameller cisimler depolamak üzere farklılaşır. Yapılan araştırmalarda akciğerlerin, yapısal gelişiminin ilerlemesinde eksojen uyarıların şart olmadıkları görülmüştür ⁽³⁾.

Terminal saccular dönem: Yirmidördüncü haftadan terme kadar devam eder. Asiner gelişim giderek erişkin akciğerinin yapısal özelliklerini kazanır. Terminal hava yolları daha iyi vaskülarize olur. Tip II hücreler daha belirgindir, giderek incilir ve düzleşerek Tip I hücreler oluşur. Sonuç olarak Tip I hücreler alveol yüzeyinin büyük bir kısmını kaplar. İncelenen ve vaskülarizasyonu artan alveol yüzeyi gaz değişim için uygun hale gelmiştir. Alveolarizasyon distal keseciklerde ilk kez 26-28. haftalarda tespit edilebilir. Terme doğru hızla ilerleme gösterir. Termde yenidoğan, erişkin akciğerinde mevcut olan sayının % 50'si oranında, alveola sahiptir. Yaklaşık 300 milyon olan erişkin sayısına ancak doğumdan sonra ikinci yılda ulaşır ⁽⁴⁾.

İlk defa 1957 yılında Clement tarafından, akciğer lavaj materyalinde, alveol kollapsını önleyen bir madde olduğu bildirildi. Daha sonra alveollerin bu yüzey aktif komponentlerinin bir kompleks lipoprotein olan surfaktan olduğu bulundu ⁽⁵⁾. Surfaktan'ın % 70-80'i fosfolipidler, % 10'u protein, % 10'u başta kolesterol olmak üzere nötral lipidlerden oluşur. Fosfatidilkolin (lesitin) fosfolipidlerin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Diğer fosfolipidler ise başlıca, % 10'u fosfatidilgliserol, % 3'ü fosfatidiletanolamin, % 2 sfingomyelin, % 5 fosfatidilinositol'dür ⁽⁶⁾. Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol sırasıyla en önemli yüzey aktif fosfolipidlerdir. Fosfatidilgliserol normal surfaktan fonksiyonu için fosfatidilkolin kadar gerekli olmasa da akciğer gelişiminin önemli bir göstergesidir. Gebeliğin ilerlemesi ile surfaktan fosfolipid içeriğinde değişiklikler olur. Fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol artmaya devam ederken, fosfatidilinositol yaklaşık 35. gebelik haftasından sonra azalır (7,8).

Akciğerlerin matürasyonu; alveoler sıvıyı rezorbe edebilme ve surfaktan sentez ederek, alveol yüzeyine salma yeteneğine bağlıdır. Ancak maternal hiper-

tansiyon, kardiyovasküler hastalık, plasental infarkt, fetal büyüme geriliği, uzayan membran rüptürü, servikal yetmezlik, hemoglobinopatiler gibi durumlar ile kortikosteroidler, betamimetikler, tiroid hormon, thyrotropin releasing hormon, prolaktin, estrogen, epidermal büyüme faktörü etkisi ile muhtemelen katekolaminler ve steroid salınımı ile ilgili olarak akciğer matürasyonu hızlanmaktadır^(9,14). Son zamanlarda ambroksol'ün fetal akciğer matürasyonunu en az kortikosteroidler kadar uyardığı bildirilmektedir^(15,17). Biz de, halen devam eden ambroksol ile yürüttüğümüz klinik çalışmamızda, bu ilacın respiratuar distres gelişimi üzerine olumlu yönde etkisi olduğunu gözlemlemekteyiz. Ayrıca sigaranın surfaktan sentezini artırdığı, mekonyumun surfaktan sentezini ve fonksiyonunu azalttığı rapor edilmektedir^(18,19).

Hiperinsulinemi, kronik hiperglisemi akciğer surfaktan sentezini inhibe ederler⁽²⁰⁾.

Fosfatidilkolin gebeliğin çok erken dönemlerinde, insan fetus akciğer dokusunda bol miktarda bulunabilir. Bu diğer memelilerde daha geç olmaktadır. Tip II hücrelerin içinde lameller cisimlerin görülmesinden hemen sonra insan fetusu surfaktanı sentez edip depolayabilmektedir. Normalde fetusun akciğer matüritesi 35. gebelik haftasından sonra tamamlanmakla birlikte, 25-26. hafta gibi erken dönemlerde doğan fetuslarda akciğerler önemli solunumsal problemler oluşturmayabilmektedir. İnsan fetus akciğerleri 35. haftadan önce 10 haftalık bir matür olabilme süresine sahiptir⁽⁹⁾.

Fetal havayolları kanaliküler period'dan, doğumdan sonra ventilasyonun başlamasına kadar kollabe deşillerdir ve sıvı ile doludurlar. Sıvı miktarı yaklaşık 25 ml/kg'dır. Günde yaklaşık 400 ml akciğer sıvısı üretilir. Bu sıvı normal akciğer gelişimi için esastır. Epinefrin infüzyonu sıvının üretimini tam olarak durdurabilir. Ayrıca arginin, vazopressin ve postoglandin E2 de etkilidir. Doğum sırasında sıvının % 65'i solunum yollarından kaybedilir. Geri kalan sıvı ise doğumdan sonra onkotik basıncın etkisi ile lenfatikler ve vasküler yolla uzaklaştırılır. Sıvının klirensi doğumdan sonraki saatlerde tamamlanır^(9,21).

Diabetik gebelerden doğan preterm infantlarda görü-

len respiratuar distres sendromu (RDS), özenli maternal glukoz kontrolüne rağmen halen önemli bir problemdir. Ayrıca diabetik gebelikler çoğu zaman, preeklampsi, renal fonksiyon bozukluğu ve uteroplasental yetmezlik gibi nedenlerle, erken sonlandırılmaktadır⁽²²⁾.

Fetal akciğer matürasyonunun glisemi kontrolü iyi olmayan diabetik gebelerde, nondiabetik olgulara göre geciktiği rapor edilmiştir. Önemli akciğer matürasyon göstergesi olan fosfatidilgliserol'ün bu olgularda amnios sıvısında daha geç saptanabildiği bildirilmektedir⁽²³⁾. Klovich ve ark bu gecikmenin özellikle, gestasyonel diabetli olgularda olduğunu, diğer diabetik olgularda akciğer gelişiminin normal olduğunu öne sürdüler⁽²⁴⁾. Ancak diğer bazı çalışmacılar ise, akciğer matürasyonunun, diabetin tipinden çok glisemi kontrolünün kötü olması ile ilişkili olduğunu bildirdiler⁽²²⁾.

Geciken pulmoner matürasyonun biyokimyasal mekanizması halen açık değildir. Diabetik gebelerde, maternal plazmada artan myoinositol'ün, fetüste fosfatidilgliserol sentezini engellediği öne sürülmüştür⁽²²⁾.

Endojen glikokortikoid düzeyinin yetersiz olmasının akciğer matürasyonunu engellediği düşünülerek yapılan çalışmalar, karmaşık sonuçlar vermiştir. Amniotik sıvı kortizol düzeyinin diabetik olgularda azaldığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir değişikliğin olmadığını, aksine fetal ve neonatal adrenal fonksiyonun ve kortizol düzeyinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır^(25,28).

İnsüline bağımlı diabetik 115 gebede maternal HbA_{1C} düzeyi ve amniotik sıvıda fosfatidilkolin saptanması arasındaki ilgi araştırılmış ve HbA_{1C} düzeyi % 8.5 veya üzerinde olan gebelerde amniotik sıvıda fosfatidilkolin anlamlı ölçüde daha geç saptanmıştır⁽²⁹⁾.

Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmese de yetersiz akciğer gelişimi ile maternal hiperglisemi ve hiperinsülineminin ilgili olduğu konusunda çok sayıda çalışma vardır^(29,30). Maternal hiperglisemi-nin oksijene afinitesi fazla olan HbA_{1C}'yi artırdığı, buna paralel olarak oksijenin plasental ekstraksiyonunun azaldığı, fetüste gelişen hipoksi ve asidozun,

fetal surfaktan sentezini azalttığı bildirilmektedir^(31,33).

Ayrıca, glisemi kontrolü iyi olan diabetik gebelerde de respiratuar distress'in artma nedeni olarak Katyal ve ark surfaktan ilişkili protein-35'in (SAP-35) spesifik inhibisyonu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Ancak McMaahan ve ark, SAP-35 konsantrasyonunun iyi kontrollü diabetik gebelerde etkilenmediğini buldular⁽³⁴⁾.

Prolaktinin surfaktan sentezini etkilediği ve diabetik olgularda, surfaktan sentezinin inhibisyonundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür^(35,36). Ancak Fadel ve ark normal ve diabetik gebelerde amniotik sıvı prolaktin düzeylerinde farklılık olmadığını bildirdiler⁽³⁷⁾.

Diabetik olmayan gebelerde fetal akciğer matürasyonu 34-35. haftada tamamlanmaktadır. 37. haftanın üzerinde normal gebeliklerin % 99'unda matür akciğer profili elde olunur. Ancak diabetik gebelerde 38,5 haftaya kadar RDS gelişme riski söz konusudur. Bundan dolayı obstetrik nedenlerle doğurtulması gereken olgularda pulmoner matürite değerlendirilmelidir. İki den büyük lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının, diabetik gebelerde her zaman matür akciğerlerin göstergesi olmadığı, en azından % 3'lük bir fosfatidilgliserol konsantrasyonunun amnios sıvısında gösterilmesi gerektiğini bildiren çalışmalar vardır. 38.5 haftanın üzerinde olan olgularda da, gebelik süresi kesin saptanamıyorsa, yine amniosentez yapılmalıdır.

Kjos ve ark 526 diabetik gebede, L/S oranı, fosfatidilgliserol konsantrasyonu ve 650 nm dalga boyunda optik dansite ölçümü incelemelerinin, fetal akciğer matürasyonunu göstermedeki güvenilirliği ile ilgili yaptıkları çalışmada; bu standart matürite testlerinin diabette değerli olduğunu, matür olduğu saptanan hiçbir RDS gelişmediğini öne sürdüler. Bu çalışmada ayrıca 650 nm'deki amnios sıvısı optik dansitesi ölçümünün güvenilir olduğu kadar, hızlı ve ucuz olduğunu da bildirdiler⁽²³⁾.

Son zamanlarda diabetik gebelerde, akciğer matürasyonunun gecikmediğine ve L/S oranı ve fosfatidilgliserol saptanmasının, normal gebeliklerden farklı bir seyir izlemediğine yönelik görüşler vardır^(38,39).

Ayrıca, glisemik kontrolün sağlanması, ultrasonografi ile gestasyonel yaşın daha doğru tahmin edilmesi, antepartum izleme yöntemleri ve gelişen neonatal bakım gibi faktörlerin etkisi ile diabetik annelerin yenidoğanlarında RDS insidansı azalmıştır. Mimouni ve ark. bu faktörleri göz önüne alarak yaptıkları çalışmalarında diabetik gebelerde uygun yaklaşımla surfaktan yokluğuna veya eksikliğine bağlı RDS sıklığının normal gebeliklerden farklı olmadığını buldular⁽⁴⁰⁾.

Diabetik gebeliklerde yenidoğanın respiratuar distress'i surfaktan yokluğu yanında, hipertrofik kardiyomyopati, pnömoni, transient taşipne gibi nedenlere bağlı olabilir. Bunlar sıklıkla surfaktan eksikliğine bağlı RDS ile kanıştılabılır⁽⁴¹⁾.

Diabetik gebelerde fetal akciğer matürasyonunun normal gebelerden farklı olmadığını, fetal akciğer matürite eksikliğinin diabetten çok hiperglisemi ve hiperinsulinemi ile ilgili olduğunu bildiren çalışmaların yanında glisemi kontrolü sağlanan olgularda bile 39. gebelik haftasına kadar akciğer matüritesinin yeterli olmadığını bildiren çalışmalar vardır⁽⁴²⁾. Ojomo ve ark. 153 diabetik gebede 37. gebelik haftasından sonra amniosentez yaparak fosfatidilgliserol ölçtüler. Bu çalışmada 39. gebelik haftasına kadar olan olguların yaklaşık % 20'sinde fosfatidilgliserol saptanamadı. Tüm olguların ortalama kan glukoz seviyeleri 110 mg/dl'nin altında idi. RDS gelişim insidansının bildirilmediği bu çalışmada, 39. gebelik haftasına kadar pulmoner matürite eksikliğinin, diabetik gebelerde, sık olduğu öne sürüldü⁽⁴³⁾.

Sonuç olarak diabetik bir gebede 38.5 hafta tamamlanmadan önce, herhangi bir nedenle indüksiyonla doğum veya sezaryen düşünülüyorsa amniosentez yapılmalı ve surfaktan varlığını gösteren incelemelerin ışığı altında doğum karan yönlendirilmelidir. 38.5 hafta üzerindeki olgularda ise gestasyonel yaşın doğruluğundan emin olunmalıdır⁽²²⁾.

KAYNAKLAR

1. Korones SB: Anatomic and functional aspects of fetal development. In Sciarra JJ (ed): Gynecology and Obstetrics. Philadelphia, Harper Row, 1987.
2. Plopper CG, Alley JL, Weir AJ: Differentiation of tracheal epithelium during fetal lung maturation in the rhesus monkey Macaca mulatta. Am J Anat 175:59,1986.
3. Gross I, Wilson CM: Glucocorticoids are not necessary for the initiation of fetal rat lung development in vitro. Pediatr Res

20:431A, 1986.

4. **Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R:** Alveolar development in the human fetus and infant *Early Hum Dev* 13:1,1986.
5. **Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF:** The morphologic and function development of the fetus. In Williams Obstetrics, Connecticut, Appleton Century Crofts, p.139,1985.
6. **Ohno K, Akino T, Fujiwara T:** Phospholipid metabolism in perinatal lung. In Scarpelle EM and Cosmi EV (ed): Review in Perinatal Medicine, New York, Raven Press, 1978.
7. **Hallman M, Kulovich MV, Kirkpatrick E, Sgarman RG, Gluck L:** Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: Indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 125:61, 1976.
8. **Beppu OS, Clements JA, Goerke J:** Phosphatidylglycerol-deficient lung surfactant has normal properties. *J Appl Physiol* 55:496,1983.
9. **Jobe A:** Development of the fetal lung. In Creasy RK, Resnik R: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia, WB Saunders Company, 1989.
10. **Rooney SA:** The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 131:439,1985.
11. **Lewis V, Goldfien AC, Day JP, Roberts JM:** Rabbit alveolar b-adrenergic receptors increase with gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 162:269,1990.
12. **Cheng JB, Goldfien A, Ballard PL, Roberts JM:** Glucocorticoids increase pulmonary beta adrenergic receptors in fetal rabbits. *Endocrinology* 107:1646,1980.
13. **Tabor BL, Ikegami M, Jobe AH, Yamada T, Oetomo SB:** Dose response of thyrotropin-releasing hormone on pulmonary maturation in corticosteroid-treated preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 163:669,1990.
14. **Morales WJ, O'Brain WF, Angel JL, Knuggel RA, Sawai S:** Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 73:111,1989.
15. **Selzer H, Weidinger H, Simbruncr G, Vytiska Binsttorfer E:** Ambroxol versus betamethasone for stimulating antepartum lung maturity—a multicenter study. *Z Geburtshilfe Perinatol* 190:49,1986.
16. **Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G:** An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 15:227,1987.
17. **Di Renzo GL, Anceschi MM, Cosmi EV:** Lung surfactant enhancement in utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 32:1, 1989.
18. **Lierberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, Vunakis V, Weis ST:** Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstet Gynecol* 79:564, 1992.
19. **Bryan H, Hawrylyshyn P, Hogg Johnson S, Inwood MS, Finley A, D'costa M, Chipman M:** Perinatal factors associated with the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 162:476,1990.
20. **Warburton D:** Chronic hyperglycemia reduces surface active material flux in tracheal fluid a fetal lambs. *J Clin Invest* 71:550, 1983.
21. **Brown MJ, Oliver RE, Ramsden CA:** Effects of adrenaline and of spontaneous labor on the secretion and absorption of lung liquid in the foetal lamb. *J Physiol* 344:137,1983.
22. **Hollingsworth DR, Moore TS:** Diabetes and pregnancy. In Creasy RK, Resnik R: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia WB Saunders Company 1989.
23. **Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M:** Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 163:898,1990.
24. **Kulovich MV, Gluck L:** The lung profile II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:64,1979.
25. **Gewolb IH, Warshaw JB:** Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin in the diabetic rat gestation. *Pediatr Res* 20:155,1986.
26. **Chattoraj SC, Carrol CJ, Turner AK, Gillespie L, Pinkus JL, Charles D:** Carbohydrate intolerance: its influence on maternal and fetal levels of Cortisol and cortisone. *Obstet Gynecol* 44:646,1974.
27. **Gewold IH, Hobbins JC, Tan SY:** Amniotic fluid Cortisol in high risk human pregnancies. *Obstet Gynecol* 49:466,1977.
28. **Pschera H, Bjorkhem I, Carlstrom K, Lantto O, Lunell NO, Persson B, Somell C- Stangenburg M, Wager J:** Total Cortisol and L/S ratio in amniotic fluid in late pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 11:612,1979.
29. **Ylisen K:** High maternal levels of hemoglobin A1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:263,1987.
30. **Warburton D, Lew SD, Platzker ACG:** Primary hyperinsulinemia reduces active material flux in tracheal fluid of fetal lambs. *Pediatric Res* 15:1422,1981.
31. **Madsen H, Ditzel J:** Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143:421,1982.
32. **Merritt LA, Farrell PM:** Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis. Experimental findings as related to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 57:32,1976.
33. **Hallman M, Wermer D, Ebstein BL, Gluck L:** Effects of maternal insulin or glucose infusion on the fetus: study on lung surfactant, phospholipids plasma myoinositol and fetal growth in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 142:877,1982.
34. **McMahan MJ, Mimouni F, Miodovnik M, Hull WM, Whitsett JA:** Surfactant associated protein (SAP-35) in amniotic fluid from diabetic and nondiabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 70:94,1981
35. **Hamosh M, Hamosh P:** The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 59:1002,1977.
36. **Grosso DS, McDonald CP, Thomasson JE:** Relationship on newborn serum prolactin levels to the respiratory distress syndrome and maternal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 137:569, 1980.
37. **Fadel HE, Saad SA, Davis H, Nelson GH:** Fetal lung maturity in diabetic pregnancies: Relation among amniotic fluid insulin, prolactin, and lecithin. *Am J Obstet Gynecol* 159:457,1988.
38. **Dudley DK, Black DM:** Reliability of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 66:52,1985.
39. **Farrel PM, Engle JM, Curet LB:** Saturated phospholipids in amniotic fluid of normal and diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 64:177,1985.
40. **Mimouni F, Miodovnik M, Whitsett JA, Holroyde JC, Siddigi TA, Tsang RC:** Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 69:191,1987.
41. **Reller MD, Kaplan S:** Hypertrophic cardio-myopathy in infants of diabetic mothers: an update. *Am J Perinatal* 5:353,1988.
42. **Ferroni KM, Gross TL, Sokol RJ, Chink L:** What affects fetal pulmonary maturation during diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:270,1984.
43. **Ojomo EO, Coustan DR:** Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 163:954,1990.

Diabet ve Gebelikte Klinik Yönetim

Cihat ŞEN, Seyfettin ULUDAĞ, Rıza MAD AZLİ, Vildan OCAK

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı

Diabetik gebenin gebelik öncesi değerlendirilmesi, konsepsiyon öncesi ve sonrası glisemi kontrolünün sağlanması hem gebenin diabete bağlı ilave problemlerinin tesbit edilmesi ve gerekiyorsa gebelik öncesi tedavisi, ve hem de embriopatinin önlenmesi açısından gereklidir. İlk muayenede; genel durumunun değerlendirilmesinin yanında, retinopati, nefropati, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı mevcut olup olmadığı belirlenmelidir. Eğer gerekiyorsa gebelik öncesi lazer koagülasyon ile retinopatinin tedavisi sağlanmalıdır. İskemik kalp hastalığı saptandığında gebelik ertelenmeli ya da gebelik mevcutsa medikal abortus düşünülmelidir. Konjenital anomalinin önlenmesi için, konsepsiyon öncesi ve sonrası gliseminin çok iyi sağlanması gereklidir. Gebeliğin 8. haftasından sonra kliniğe başvuran ve glisemi kontrol altına alınan diabetik gebelerde konjenital anomali oranı % 7.5 iken, konsepsiyon öncesi kontrolü sağlanan diabetik gebelerde, bu oran % 0.8 ve altına indirilebilmektedir ⁽¹⁾. Konsepsiyon öncesi başlayan iyi bir glisemi kontrolü ile, normal gebelere oranla 8-10 kat sık görülen konjenital anomalilerin önüne geçilebilmektedir.

Diabetik gebede insülin tedavisi esnasında, ilk trimesterde hipoglisemiye eğimli olduğu ve ikinci trimesterde insülin ihtiyacının artacağı, 32-34 gebelik haftası civarında ise artan fetal hemodinami nedeni ile, glisemi kontrolünde bozulma olacağı hatırlanmalıdır. Eskiden uygulanan, 34. hafta veya daha sonraki gebelik haftalarında, diabetik gebenin klinikte yatarak izlenmesinin bir yarar sağlamadığı ve hatta gebenin günlük aktivitesinin ve yemek alışkanlıklarının bozulması nedeni ile, glisemi kontrolünün bozulacağı gerekçesi ile kendi bölümümüzde diabetik gebeler hastaneye yatırılmadan takip edilmektedir. Ancak glisemisi bozulan ya da maternal kompli-

kasyon gelişen olgular, mevcut problemi için hastaneye yatırılmaktadır.

Diabet etyolojisi, sınıflandırılması, patofizyolojisi, anomali, abortus ve perinatal mortalite hakkında ilgili bölümlerde ayrıntısı ile ele alınan diabet ve gebelik, bu bölümde, insülin kullanımı ve obstetrik yönetim yönünden ele alınacaktır. Yine ilgili bölümlerde ayrıntısı ile ele alınan koyu olacak bu bölümde tartışılmayacaktır. Glukoz intoleransı ve gebelikte diabet sınıflaması Tablo I ve H'de görülmektedir.

İnsülin Kullanımı ve Glukoz Kontrolü

Diabetik gebelerde, geçmişte, perinatal mortalite diabetin süresine ve patolojinin ağırlığına göre % 14 ile % 35 arasında idi ⁽²⁾. Ancak son 20 yılda perinatal mortalite ve morbidite belirgin ölçüde, % 3 ile % 5 civarına düşmüştür ^(3,4). Karlsson ve Kjellmer glisemi kontrolü ile perinatal mortalite arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koydular ⁽⁵⁾. Retro-spektif olarak düzenlenen 167 olguluk çalışmalarında, 100 mg/dl altında en düşük perinatal mortalite gözlemişlerdir. Ortalama kan şekeri 150 mg/dl ve üzerinde olanlarda perinatal mortalite % 23.6 iken; 100-150 mg/dl arasında olan grupta % 15.3 ve 100 mg/dl altında olana olgularda ise % 3.4 olarak bildirilmektedir. Aynı bulgu daha sonra pek çok çalışmacı tarafından ortaya konulmuştur ^(6,7). Glisemi kontrolünün yanında, fetal izleme yöntemlerinin gelişmesi ve giderek yaygın kullanıma girmesi, fetal akciğer olgunlaşmasının kontrolü, maternal ve neonatal bakım şartlarının iyi standartlara gelmesi ile peri-

Tablo I. Glukoz intoleransı sınıflaması (national diabetes data group)

Tip I: insüline bağımlı diabet
Tip II: insüline bağımlı olmayan diabet
Tip III: Gebelik diabeti veya karbonhidrat intoleransı
Tip IV: Sekonder diabet

Yazışma adresi:
Doç. Dr. Cihat Şen, PK: 34, Cerrahpaşa, İstanbul-34301

Tablo II. Gebelikte diabet sınıflaması (ACOG-American College of Obstetricians and Gynecologists)

Diabetik Gebe				
Class	Başlangıç Yaşı	Süre	Vaskülopati	Tedavi
A	-	-	-	Diyet
B	<20	<10 yıl	-	İnsülin
C	10-19	10-19	-	İnsülin
D	<10 veya >20	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	-	-	Nefropati	İnsülin
R	-	-	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	-	-	Kalp hastalığı	İnsülin

Gebelik Diabeti			
Class	Açlık Kan Şekeri	Süre	Postprandial Kan Şekeri
A-1	<105 mg/dl	ve	<120 mg/dl
A-2	>105 mg/dl	ve/veya	>120 mg/dl

natal mortalitede gözlenen bu anlamlı düşüş sağlanmıştır. Hatta iyi kontrolü sağlanan diabetik gebelerde fetal sıkıntıdan dolayı olan acil doğum gerekliliğinin % 3'e kadar düştüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur⁽⁸⁾.

Maternal glisemi seviyesinin hangi düzeylerde tutulması konusunda değişik görüşler ileri sürülmekle beraber, bugün için daha çok kabul gören yaklaşım; açlık kan şekerinin 60-80 mg/dl'de ve postprandial kan şekerinin 120 mg/dl altında tutulmasının daha uygun olacağı yönündedir⁽⁹⁾.

İyi bir glisemi kontrolü sağlanabilmesi için insülin dozu her olguda kendi özelliklerine göre düzenlenmeli, ayrıca diyet ve egzersiz ile desteklenmelidir. Geçmişte insülin, hayvanlardan hazırlanmakta idi. Artık hayvan insülinin yerine, semisentetik, rekombinan DNA tekniği ile üretilen biosentetik human insülin kullanıma girmiştir⁽¹⁰⁾.

Önceleri hayvan insülin kullanımı ile, sistemik anafilaktik reaksiyonlar, ürtiker, lipoatrofi, antikor oluşumu gibi yan etkiler gözlenmekte iken; daha sonraları purifiye edilmesi ile bu yan etkiler azalmıştır. İnsüline karşı oluşan antikorlar plasentayı geçmektedir. Antikor titresi yüksek olan hastalarda neonatal morbiditenin yüksek olduğu bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Ancak insülin antikorlarının beta hücre fonksiyonu ve hiperinsülinemi üzerine etkileri tartışmalıdır^(12,13).

Human insülin, doğal insülindeki amino asit yapısına sahiptirler ve nadiren allerji ya da lipoatrofiye sebep olurlar. Buna karşılık, insülinin polimerizasyonundan dolayı, antikor oluşturduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Ancak çok düşük immünojenik özelliğe sahip olduklarından, antikor düzeyi düşüktür ve klinik önemi yoktur. Human insülin, diğer insülinlere oranla çabuk, fakat kısa etkilidir. Üç formu mevcut olup, tek başına veya birlikte kullanılabilir: Ortalama etki süresi 2-4 saat olan kısa etkili, 5-12 saat olan orta etkili ve 12-24 saat olan uzun etkili human insülin⁽¹⁵⁾.

İnsülin uygulamasında amaç, günlük normal endojen insülin profiline eşdeğer düzeyde uygulanarak, gliseminin sıkı kontrol altına alınmasıdır, gebe olmayan bir şahısta, bazal insülin salgılanmasının yanında, öğünlerde ani yükselmeler olur. Gebede ise; insülin gereksiniminde belirgin değişiklikler meydana gelir. İlk trimesterde, insülin gereksinimi ortalama 0.7 U/kg/gün iken, geç gebelik haftalarında 1.0 U/kg/gün civarındadır⁽¹⁶⁾. İnsülin uygulaması deri altı enjeksiyonlar ya da pompa uygulaması ile sağlanabilir ve değişik uygulama şemaları tarif edilmiştir^(15,17). plazma α_1 koz düzeyi günlük, sık aralıklarla kontrol edilmeli ve uygun insülin dozu sağlanmalıdır. Mevcut insülin dozunu değiştirmeden evvel, insülin uygulamasında yeni düzenlemeler ile birkaç gün glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir. Değişik insülin uygulama şemaları tarif edilmiştir:

İkili Şema: Gebe olmayanlarda uygulanan sabah-akşam iki enjeksiyon uygulamasının gebelikte de uygulanabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁸⁾. Total insülin dozunun 2/3'ü sabah kahvaltısında ve 1/3'ü ise akşam yemeğinde uygulanır. Kristalize ve NPH oranı, sabah kahvaltısında 1/2 ve akşam yemeğinde 1/1 olarak ayarlanır. Ancak bu şema, nokturnal hipoglisemilere sebep olabilmektedir.

Üçlü Şema: İkili şemada uygulanan akşam yemeğindeki NPH dozu, nokturnal hipoglisemiyi engellemek amacıyla, yatmadan önce uygulanır ve böylece sabah kahvaltısında optimal kan glukoz düzeyi sağlanabilir. Ya da öğünlerde (3 öğün) kristalize insülin uygulamasına ilaveten, bazal insülin seviyesini sağlamak için, akşam yemeğinde kristalizeye ilaveten yeni uygulamaya giren human ultra-Lente insülin uygulanır, böylece ultra-Lente insülin ile günlük insülin ihtiyacının % 50-60'ı sağlanabilir.

Dörtlü Şema: Öğünlerde kristalize insülin uygulanır ve bazal insülin seviyesini sağlamak için orta etkili (NPH veya Lente) insülin gece yatmadan önce uygulanır.

Aralıklı insülin enjeksiyonlarından başka, **POMPA** ile sürekli insülin infüzyonu ile de glisemi kontrolü sağlanabilir. Gebelikte pompa ile insülin uygulamasının daha iyi sonuçlar verdiğini ileri süren çalışmaların yanında, her iki uygulama şekli arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığını ileri süren çalışmalar vardır ^(17,19). Bu yöntemde günlük insülin gereksiniminin % 50'si bazal ihtiyacı karşılamak amacıyla ile infüzyon şeklinde verilir, geriye kalan % 50 insülin ise bolus şeklinde öğünlerde (kahvaltıda % 20, öğle % 15 ve akşam % 15 olarak) uygulanır. Avantajlarının yanında, ağır hipoglisemi, ketoasidoz ve cilt absesi gibi komplikasyonları vardır.

Glisemi kontrolünün iyi sağlanmasında yardımcı diğer bir faktör ise hastanın evinde kendi glukozunu ölçmesidir. Böylece daha sık ve gerekli zamanlarda kan şekeri tayinleri ile gebenin glisemisi hakkında daha iyi fikir edinilebilir. İnsülin dozu ve semasındaki ayarlamalar daha sağlıklı yapılabilir. Bunun için hastanın rahatça kullanabileceği glukoz ölçen aletler tavsiye edilebilir. Glukoz oksidaz yönteminin kullanıldığı bu sistemde kapiller kan kullanılır ve plasma glukoz düzeyi ile aşağı yukarı aynı seviyededir. Günde 6-8 kez kan şekeri kontrolü yapılması önerilmeli ve hatta hipoglisemi hissettiğinde neler uygulanması gerektiği hem hastanın kendisine hem de evdeki diğer şahıslara öğretilmelidir. Böylece gebenin glisemi kontrolü daha sıkı ve yakinen sağlanmış olur. Hastanın kendi glisemisini kontrolünün ve insülin tedavisinin düzenlenmesi yanında diet ve egzersizlerinin de düzenlenmesi glisemi kontrolüne önemli ölçüde katkıda bulunur (İlgili bölümde ele alınmıştır).

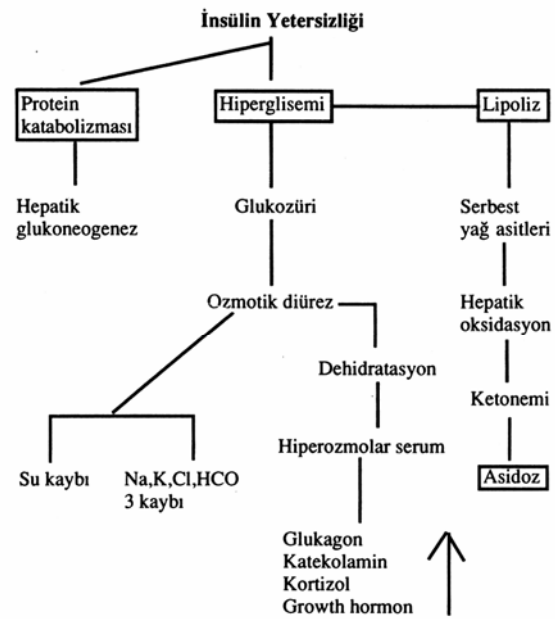
MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

Diabetik gebede spontan abortus, erken doğum, pyelonefrit, polihidramnios ve preeklampsi yanında hipoglisemi ve ketoasidoz beklenen ve üzerinde titizlikle durulması gereken komplikasyonlardır. Mevcut vasküler değişiklikler ve sezaryen ile birlikte, sayılan bu komplikasyonlar maternal morbidite ve mortaliteyi artırır.

Diabet ve gebeliğe eşlik eden obstetrik problemler, kendine özgü ve ayrı olarak değerlendirilmeyi gerektirdiğinden dolayı burada ele alınmayacaktır (Preeklampsi konusu, Perinatoloji dergisi ilk sayısında ana konu olarak ele alınmıştır).

İnsülinin klinik kullanıma girmesinden sonra, diabetik gebede anne ölüm oranı % 45'den % 2'ye düşmüştür ⁽²⁰⁾. Tıbbi ve obstetrik bakımın artması ile de bu oran % 0.11-0.5'e kadar inmiştir ⁽²¹⁾. Ancak buna rağmen diabetik gebede maternal mortalite, gebe olmayan diabetiklere oranla 10 kat daha yüksektir ⁽²²⁾. Tıbbi ve obstetrik bakımın artmasını takiben, maternal ölüm nedeni, diabetik ketoasidozdan kalp ve böbrek komplikasyonlarına değişmiştir. Maternal ölüm sebepleri arasında; sezaryen esnasında akut myokard enfarktüsü, sepsis, kanama, ketoasidoz, hipoglisemi, preeklampsi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar sayılabilir. Koroner hastası olan diabetik gebelerde maternal mortalite oranı çok yüksek olup, % 65'e kadar çıkmaktadır ⁽²³⁾.

Diabetik ketoasidoz son yıllarda giderek az rastlanan bir komplikasyon olup, % 9.3 civarında gözlenir ⁽²¹⁾. Gebede diabetik ketoasidoz çabuk gelişir ve gebe olmayana oranla daha düşük düzeyde glukoz seviyesinde gerçekleşebilir. Stres, infeksiyon, insülin dozunun unutulması ya da yetersiz kalması ve



Şekil 1.

beta-sempatomimetiklerin kullanımı diabetik ketoasidozu kolaylaştırır⁽²⁴⁾. İnsülin yetersizliği neticesinde hiperglisemi ve glukozüri gelişir. Ozmotik diürezis neticesinde, idrar ile potasyum, sodyum ve su kaybı olur. Hipovolemi nedeni ile hiperglisemi daha da artar ve glukagon, katekolamin sekresyonu artar⁽²⁵⁾. İnsülin yetersizliği sonucu oluşan lipoliz neticesinde yağ asitlerinin karaciğerde oksidasyonu artar ve keton cisimler (aseton, hidrosibutirat ve asetoasetat) oluşur. Bunun neticesinde de metabolik asidoz oluşur (Şekil 1). Serum hiperosmolaritesi ise intrasellüler dehidratasyondan dolayı doku hasarına neden olur. Bu tablo hem anne hem de fetus yaşamını ciddi risk altına sokar. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, aseton kokusu, çabuk ve derin solunum, hipotansiyon ve şuur bulanıklığı gözlenir. Hiperglisemi, ketonemi ve ketonüri ile tanı sağlanır. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerinde, plazma bikarbonat 15 mEq/l'den az ve arteriyel pH 7.3'den düşüktür. Ancak gebelikte ketoasidozun 300 mg/dl altında da gelişebileceği bilinmelidir⁽²⁶⁾. İlk muayenede, asidoz nedeni ile, potasyum yüksek bulunur. Eğer normal veya düşük saptanmışsa, ağır bir potasyum yetmezliği söz konusudur ve hemen potasyum düzeyi sağlanmalıdır. Normal ya da düşük sodyum düzeyi, hipertrigliseridemi ve hiperglisemiden dolayı olan ekstrasellüler aralıktaki dilüsyonu gösterir. Kan gazları asidozu belirler. Böyle bir gebelikte, yüksek maternal ve perinatal mortalite nedeni ile, yoğun bakım şartlarında süratle tedavi altına alınmalıdır.

Gebelikte diabetik ketoasidozun tedavisinin ana hatları; sıvı açığının tamamlanması, elektrolit dengesinin sağlanması, hiperglisemi ve eğer mevcutsa infeksiyonun giderilmesidir. İnsülin tedavisinde yüksek doz ve bolus şeklinde (hipoglisemi ve hipopotasemi !) verilmesi yerine, devamlı ve küçük dozlarda uygulanması tercih edilmelidir.

- İlk muayenede başlangıç testleri alındıktan sonra damar yolu açılır ve **maske ile oksijen** verilir. Genel durumu yakından izlenir ve testler gerekli sıklıkla tekrarlanmalıdır.

- **Su ve elektrolit kaybı** süratle karşılanmalıdır. Ortalama 3-5 litre sıvı açığı vardır. Bu nedenle, ilk saat içinde 1000-2000 ml izotonik serum (eğer hipernatremi varsa % 0.45 sodyum klorür) verilmelidir. Daha sonra ihtiyaca göre, saatte 300-500 cc serum

verilir.

- Eğer pH 7.1 den az (pH 7.0'dan az ise potasyum dozu ikiye çıkarılmalıdır) ya da serum bikarbonat düzeyi 5 mEq den az ise, % 0.45 sodyum klorür içine 44 mEq **sodyum bikarbonat** ilavesi ile intravenöz olarak uygulanır. Bikarbonat tedavisi, pH 7.2'ye ulaştığında, kesilmelidir. Ancak diabetik ketoasidozda alkali uygulanmasının doku hipoksisini artırdığını ileri sürenler de vardır⁽²⁷⁾.

- İlk aşamada 10-20 ünite **kristalize insülin** intravenöz olarak uygulanır. Takiben saatte 10 ünite gi decek şekilde infüzyon uygulanır (500 cc izotonik serum içine 50 ünite kristalize insülin ilavesi). Eğer 3 saat içinde cevap alınmazsa ya da glukoz seviyesinde % 30'dan fazla düşüş gözlenmiyorsa, o zaman, saatte 12-20 ünite kristalize insülin uygulanır.

- İlk gelişte hiperpotasemi genelde mevcuttur. Bu aşamada potasyum verilmesi fatal olabilir. Daha çok insülin tedavisine başladıktan 3-4 saat sonra, potasyum seviyesi normal ya da daha aşağı seviyelere inmeye başladığında **potasyum** (1000 cc izotonik içi ne 40 mEq ilavesi ile ve saatte 10-20 mEq gidecek şekilde) uygulanır.

Uygun tedavi edilen diabetik ketoasidozlu olgularda maternal mortalite düşük olmakla beraber, fetal mortalite yüksektir. Bir ketoasidoz hecmesinden sonra fetal mortalite % 50-90 civarındadır^(26,27). Maternal ketoasidozun fetusu bu denli etkilemesinin nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve değişik görüşler ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında, ketoasidozun uterin kan akımında azalmaya ve böylece fetal hipoksiye neden olduğu gözlenmiştir⁽²⁸⁾. Eritrositlerde 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) da azalmaya ve böylece fetusa oksijen taşınmasının bozulmaya sebep olduğu düşünülmektedir. Diğer bir izah tarzında, annede gözlenen asidoz ve hipopotaseminin fetusta da geliştiği şeklindedir⁽²⁹⁾. Fetal hipopotasemi, fetal kardiyak arreste sebep olur. Maternal ketoasidozun tedavisi esnasında, aynı zamanda fetal monitorizasyon uygulanmalıdır. Genellikle patolojik kardiyotokografik bulgular, ketoasidozun tedavisinden sonra düzelir.

Hipoglisemi, diabetik gebelikte sıkı glisemi kontrolü amacı ile uygulanan yoğun insülin tedavisi sonucu ortaya çıkabilir. Hipoglisemi semptomatik ya da biyokimyasal olabilir. Terleme, tremor, görme bozukluğu, halsizlik, açlık hissi, konfüzyon, dudak ve dilde hissizlik, çarpıntı, başdönmesi olası semptomlardır.

Diabetik gebede hipoglisemi riskinin artması, kontrinsülinler sistemin yetersizliğinden de kaynaklanabilir. Diabetik gebeler üzerinde, kontrinsülinler sistem üzerine yapılan bir çalışmada; gebelikte, hipoglisemiye karşı glukagon ve epinefrin cevabının düşük kaldığı gösterilmiştir. Hipoglisemi esnasında fetal hareketlerde ve kalp atım hızı değişikliklerinde herhangi bir azalma olmadığı ve fetusun kısa süreli hipoglisemileri tolere edebildiği gözlenmiştir⁽³⁰⁾.

Pyelonefrit, diabetik gebede kötü prognozu işaret eder ve % 6 oranında gözlenir. Bu nedenle her trimesterde idrarda koloni sayımı ve kültürü yapılması yararlıdır. Asemptomatik bakterüriinin tesbiti ve ciddi tedavisi özellikle diabetik gebelerde önem arzeder.

DİABETİK GEBEDE FETUS

Diabet ve gebeliğe eşlik eden diğer obstetrik nedenlere bağlı fetal problemler ve vaskülopatinin mevcut olduğu diabette sık gözlenen intrauterin gelişme geriliği, kendi içinde ayrıntılı değerlendirme gerekliliği nedeni ile burada ayrıca ele alınmamıştır. Polihidramnios, fetal makrozomi, abortuslar, embriopati ve fetal anomaliler ilgili bölümlerde ayrıntısı ile ele alınmıştır. Diabetik gebede, antenatal muayene yardımcı yöntemler ele alınacak olursa;

Ultrasonografi, diabetik gebenin izlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Özellikle ilk trimesterde, fetal yaşın tayini, major fetal anomali tesbiti ve ayrıca 18-20. gebelik haftasında yine tüm fetal anomalilerin taranması açısından ultrasonografik tetkik gereklidir. Gebeliğin sonraki döneminde fetal gelişimin takibi ve polihidramnios yönünden 4-6 hafta aralıklarla ultrasonografik muayene tekrarlanmalıdır. Diabetik gebelerde fetal makrozomi sıklığı % 30 civarındadır⁽³¹⁾. **Fetal makrozomi**, maternal hipergliseminin indüklediği fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi neticesinde olmaktadır. Fetal hiperinsülinemi neticesinde; glikojen sentezinde artma, lipogenez, protein sentezinde artma ve böylece organomegali ve yağ depolanması oluşur. Diabetik gebelerde, vaskülopatisi mevcut olanlara oranla vaskülopatisi olmayan grupta fetal makrozomi oranı daha yüksektir. Yine nefropatisi olan diabetik olgularda intrauterin gelişme geriliği oranı daha yüksek olarak görülmektedir⁽³²⁾. Ancak "diabetik gebenin metabolik kont-

rolü ile fetal makrozomiyi önlemek mümkün mü?" sorusu halen tartışmalıdır. Coustan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; metabolik kontrolü iyi sağlanmış diabetik gebelerin ortalama glukoz değerleri ile fetal makrozomi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu noktadan hareketle, fetal makrozominin plasental serbest yağ asitlerinin ve amino asitlerin fetusa olan artmış transferi fikri ortaya atılmıştır⁽³³⁾.

Fetal monitorizasyon, diabetik gebede fetus sağlığını, risk altında olup olmadığını belirlemede oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Diabetik gebede in utero exitus sıklığı, özellikle, 3. trimesterde artmıştır. Bu nedenle fetal monitorizasyon 32-33. gebelik haftasında başlatılmalıdır. Haftalık ya da haftada iki kez nonstress (NST) uygulanması, haftalık oksitosin stres test (OCT) ya da haftalık biofizik skor uygulanması değişik çalışmacılar tarafından önerilmektedir⁽³⁴⁾. Hangisinin daha yararlı olduğu konusu halen tartışmalıdır.

Elliot, 107 olguyu içeren serisinde, hafta iki kez uygulanan NST ile herhangi bir kayıp oluşmadığı bildirirken⁽³¹⁾; Freeman OCT'nin fetal rezervi belirlemede NST'den daha iyi olduğunu ileri sürmektedir⁽³⁵⁾. Gabbe ise, iyi metabolik kontrol sağlanan ve haftalık OCT ile izlenen 211 diabetik gebede, bir haftalık zaman içinde hiçbir kayıp gözlemediğini belirtmiştir⁽⁵⁾. Ancak % 50 gibi yüksek bir yanlış pozitifliğe sahip olması ile gereksiz sezaryene sebep olması ise dezavantajdır. Golde ve Platt, biofizik skorlamanın iyi sonucu belirlemede çok yararlı bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür⁽³⁴⁾. Sadovsky ise fetal hareketlerin anne tarafından izlenmesinin oldukça düşük yanlış negatifliğe sahip olduğunu bildirmiştir⁽³⁶⁾.

Bölümümüzde olan uygulamamızda; diabetik gebelerin izlenmesinde 30. haftadan itibaren haftalık NST ve 34.-36.-38. gebelik haftalarında fetal gelişim ve amnios sıvısı açısından ultrasonografik tetkik ve doppler uygulamaktayız. Bölümümüzde hiçbir risk grubundaki gebeye OCT, erken kontraksiyonları uyarabilmesi, uygulama gücülüğü, fetal hipoksi riski altında olan olgularda fetusu risk altına sokması, oligohidramnios varlığında kordon basısına ve yapay olarak uterus tonusunu artırması nedeni ile yalancı pozitifliğe ve kontrendikasyonu mevcut olgularda

uygulanamaması ve nihayet yanlış pozitifliğinin yüksek oluşu nedeni ile yapılmamaktadır. Yine biofizik skorlama; zaman alması, yüksek yanlış pozitiflik nedeni ile hiçbir gebeye uygulanmamaktadır. Biofizik skor ile NST, spesifisite ve yanlış negatiflik bakımından aynı oranlara sahiptir. Ayrıca NST ve amniotik sıvı volümü, birlikte, biofizik skor ile aynı sensitivite-spesifisite-yanlış pozitif ve negatiflik oranlarına sahiptir ⁽³⁷⁾. Bu nedenle sadece NST ve amniotik sıvı volümü azlığı fetal iyiliği belirlemede yeterli, kolay uygulanabilir ve zaman almayan bir yöntemdir. Diabetik gebelerde nonreaktif NST, fetusun, risk altında olabileceğini ifade eden parametrelerdir. Özellikle bilgisayar destekli NST (Oxford System 8000, Ankara Sistemi), fetal iyilik halini belirlemede daha yardımcı ve yönlendirici bir yöntemdir.

Son yıllarda doppler, obstetrikte geniş uygulama alanı bulmaktadır. Fetal iyilik halini belirlemede NST yanında kullanılan bir yöntem olmuştur. Ancak tanı koymaktan ziyade, risk altında olan fetusların belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olduğu bilinmelidir. Diğer riskli gebeliklerde olduğu gibi, diabetik gebelerin izlenmesinde kullanılabilen bir testtir. "Continous wave doppler" ile uterin arter, umbilikal arter ve tecrübeli ellerde fetal aortada dopler akım değişiklikleri hakkında fikir edinilebilmektedir. Yine "Pulse wave doppler" ile ilave olarak fetal damarlarda doppler akım değişiklikleri hakkında fikir edinmek mümkün olmaktadır. Böylece hem uteroplansenter hem de fetoplansenter dolaşım hakkında fikir sahibi olunabilmektedir ⁽³⁸⁾. Diabetik olmayan gebelere oranla, diabetik gebelerde umbilikal arter sistolik/diastolik oranında (S/D), Porucelot index (PI) ve Resistance index (RI) de artış gözlenmiştir. Bu bulgu diabetik gebelerde uteroplansental kan akımında relatif bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca kötü prognozu belirlemede S/D oranının 3.5'un üzerinde olmasının iyi bir kriter olduğu belirtilmiştir. Doppler'de S/D oranının 3.5 üzerinde olmasının yanında, pulse wave doppler ile kolaylıkla ortaya konulabilen fetal dolaşımın santralizasyonu, fetal aorta ve umbilikal arter doppler dalga formunda diastol sonu akım yokluğu ya da tersine akım varlığı, fetusun hipoksik ve belkide asidemik şartlarda olduğunun bir işareti olarak ele alınmalı ve diğer yöntemlerle doğrulanmalıdır ⁽³⁹⁾.

Kordosentez (Fetal kan örnekleme), fetusun gerçekten hipoksik-asidemik olup olmadığını belirleyen bir yöntemdir. Fetus sağlığı hakkında termden önce endişe edildiği durumlarda, gebeliğin devamı ya da sonlandırılmasında en doğru karar, fetal pH ve kan gazlarının bilinmesi ile verilebilir. Nonreaktif NST, oligohidramnios, pozitif doppler bulguları varlığında uygulanacak kordosentez ile fetal kan değerleri hakkında fikir sahibi olunabilir. Ağır hipoksi ve asidoz varlığında fetusun doğurtulması gereklidir. Bu aşamada amniosentez ile fetal akciğer olgunluğu testlerinin yapılmasının bir anlamı yoktur. Çünkü fetus uterus içinde ciddi ölüm riski ile karşı karşıyadır. Ağır hipoksinin ve asidozun olmadığı durumlarda maternal komplikasyon olmadıkça, yakın izleme altında ve gerekiyorsa kordosentezlerle izlenir. Ciddi maternal komplikasyonların varlığında ise, fetal akciğer olgunluğu ya da prematürite ikinci plana düşeceği için doğum kaçınılmazdır.

DİABETİK GEBEDE DOĞUM ZAMANLAMASI VE YÖNTEMİ

Son yıllarda, diabetik gebenin doğum zamanlaması ve yöntemi konusunda pekçok değişiklikler olmuştur. Geçmişte diabet ile komplike gebelikte erken doğum (36-37. haftadan sonra) ana prensipti. Çünkü 36 haftadan sonra fetal kayıp oranı oldukça yüksekti. Ancak bu uygulama sezaryen oranında artmaya ve respiratuar distress sendromundan (RDS) dolayı neonatal kayıplara sebep oldu ^(40,41). Artık glisemi kontrolünün ve fetal izlemenin iyi uygulandığı gebelerde, diğer nedenlere bağlı olarak gerekmedikçe, terme kadar ya da spontan doğum eylemine kadar beklenmektedir.

Drury ve arkadaşlarının 129 diabetik gebede yaptıkları çalışmada; diabetik gebeler terme kadar izlenmiş ve herhangi bir önemli maternal ya da fetal problem gözlenmemiş ve % 84 gebe 38. gebelik haftasından sonra doğurmuştur ⁽⁴²⁾. Yine Jovanovic'in çalışmasında ortalama doğum haftası 39 olarak verilmekte ve, komplike olmayan diabetik gebelerde çok iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir ⁽⁴³⁾.

Diabetik gebelerin terme kadar izlenmesi ile; sezaryen oranında ve RDS dolayı olan neonatal mortalitede azalma meydana gelmiştir. Fakat bütün bu yeni yaklaşımlara rağmen, sezaryen oranı diabetik gebe-

lerde halen yüksektir. Kitzmiller serisinde sezaryen oranı % 72 iken, Dublin grubunun serisinde % 19'dur^(44,45).

Diabetik gebede doğum zamanlaması, her olgunun kendi özelliklerine göre ve gliseminin kontrolü, maternal komplikasyonlar ve fetal iyilik haline göre ayarlanmalıdır. Glisemi kontrolünün iyi sağlandığı ve diğer maternal komplikasyonlar ile fetal problemlerin olmadığı durumlarda terme kadar beklenebilir. Termde olan olguda, eğer serviks Bishop's skoru uygunsa indüksiyon uygulanır. Fakat fetal ağırlık 4500 gram üzerinde ise vaginal yol yerine, travmatik doğumu engellemek amacı ile sezaryen tercih edilmelidir. Servikal skorun uygun olmadığı olgularda, prostaglandin jel ile serviks olgunlaştırıldıktan sonra indüksiyon uygulanmalıdır, Prostaglandin jel uygulamasından sonra servikal olgunlaşmanın yeterli olmadığı durumlarda, acele ile indüksiyon ya da hemen sezaryene ihtiyaç yoktur. Yeniden prostaglandin jel uygulanabilir ya da fetal testlerde bir sorun olmadıkça spontan eylem beklenebilir. Ancak 42 haftanın ötesine izin verilmemelidir.

Metabolik kontrolün iyi olmadığı, fetal makrozomi ya da polihidramnios söz konusu olduğunda; tamamlanmış 38. gebelik haftasından sonra ve amniosentez ile fetal akciğer olgunluğunun belirlenmesini takiben doğum sağlanabilir. Fetal izleme yöntemlerinin yeterli düzeyde uygulanmadığı merkezlerde, yukarıdaki şartlara haiz durumlarda izlenecek en iyi yaklaşımdır. Nitekim merkezimizde, gebeliğin erken haftalarından beri tarafımızdan izlenmeyen ya da iyi dokümantasyon elde edemediğimiz ve yukarıda bahsedilen özellikleri taşıyan olgularda, 38. gebelik haftasından sonra fetal akciğer olgunluğu belirlenmesini takiben doğum sağlanmaktadır.

Diabetik gebede, eşlik eden oligohidramnios, gelişme geriliği veya preeklampsi gibi olgular ise kendine özgü kurallara göre yönlendirilmesi gereklidir. Nefropatisinin giderek ağırlaştığı, renal yetmezliğin söz konusu olduğu nefropatili ve lazer tedavisine cevap alınamayan retinopatili olgularda, gebelik haftasına ve lezyonun ağırlığına göre doğum zamanlanmalıdır.

DOĞUM EYLEMİNDE YÖNETİM

Doğum eyleminde maternal gliseminin normal düzeylerde tutulması, neonatal hipogliseminin önlenmesi açısından önemlidir. Soler ve arkadaşları, doğum eyleminde 90 mg/dl üzerinde ortalama glukoz değerlerine sahip olgularda neonatal hipoglisemi oranını belirgin olarak yüksek bulmuştur⁽⁴⁶⁾. Travay esnasında kan şekerinin 70-90 mg/dl civarında tutulması, en uygun yaklaşım olarak önerilmektedir. Yapılan araştırmalarda, doğum eyleminin birinci evresinde insülin gereksiniminin azaldığı, hatta gerekmediği ve glukoz infüzyonu ile enerji gereksiniminin sağlanması gerekliliği ortaya konulmuştur^(47,48).

İndüksiyon uygulanacak olgularda, sabah insülini yapılmamalı ve glisemisi kontrol edilmelidir. Başlangıç değeri 80-120 mg/dl ise 1000 cc 0.5 normal saline'li % 5 dextrose içine 10 ünite kristalize insülin ilave edilerek, saatte 125 cc gidecek şekilde perfüzyon uygulanır. Eğer başlangıç değeri 70 mg/dl altında ise; insülin ilave edilmeden sudaki % 5 dextrose saate 100-120 mi gidecek şekilde perfüzyon uygulanır.

Gebe spontan eylemde ve sabah orta etkili insülin dozunu yapmış olduğu durumlarda; ilave insüline gereksinim olmayabilir, fakat saatte 125 cc gidecek şekilde sudaki % 5 dextrose perfüzyonu ile izlenmelidir.

Elektif sezaryen planlanan durumlarda; bir önceki gece uygulanan orta etkili insülin nedeni ile sabah glisemisi genelde normal değerlendirilir. Normal saline ile (dextrose'suz) perfüzyon uygulanır ve sık glisemi kontrolü sağlanır.

Doğumdan sonra; anti-insülin etkiye sahip plasental hormonlarda ani düşüş nedeni ile, insülin gereksiniminde belirgin azalma olur. Bu devrede glisemi kontrolünün çok sıkı olması gerekli değildir ve 200 mg/dl altında tutulması yeterlidir. Doğumu takibeden birkaç günde, glukoz düzeyine göre, her öğünde subkutan kristalize insülin gerekli olabilir. Düzenli beslenmeye geçtiğinde, gebelik öncesi dozun yansı iki doza bölünerek insülin tedavisine devam edilir. Emzirmenin yasaklanmasına gerek yoktur, ancak her emzirmeden evvel bir bardak süt gibi ilave kalo-

riye ihtiyacı olduğu belirtilmelidir. Çünkü emzirmeden sonra insülin gereksinimi azalır ve hipoglisemi gelişebilir.

KAYNAKLAR

1. Fuhrmann K, Risker H, Semmler K: Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 6:219-221,1983.
2. Pederson J, Molsted-Pedersen L, Anderson B: Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Diabetes* 23:302-305,1974.
3. Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK: Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol* 129:723-729,1977.
4. Seeds AE, Knowles HC: Metabolic control of diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 24:51-54,1981.
5. Karlsson K, Kjellmcr I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mothers blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 112:213-216, 1972.
6. Gyves MT, Rodman HM, Little AB: A modern approach to management of pregnant diabetics: A two year analysis of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 128:606-611,1977.
7. Artal E, Golde SH, Dorey F: The effect of plasma glucose variability on neonatal outcome in the pregnant diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 147:537-541,1983.
8. Coustan DR, Berkowitz RL, Hobbins JC: Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. *Am J Med* 68:845-849, 1980.
9. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D: The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 133:268-271,1980.
10. Fireman P, Fineberg SE, Galloway JA: Development of immunoglobulin E antibodies to human (rDNA), porcine and bovine insulins in diabetics subjects. *Diabetes Care (Suppl 2)* 5:119-123, 1982.
11. Myleaganam R, Stovers JM, Steel JM: Insulin immunogenicity in pregnancy: Maternal and fetal studies, *diabetologia* 24:19-23,1983.
12. Persson B, Heding LG, Lunell NO: Fetal B-cell function in diabetic pregnancy. Amniotic fluid concentration of proinsulin, insulin and C-peptide during the last trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 144:455-459,1982.
13. Banman WA, Yalow RS: Placental passage of antibody and insulin-antibody complexes. *Diabetes (Suppl 2)* 31:154a-589, 1982.
14. Fineberg SE, Galloway JA, Fineberg NS: Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Dabetologia* 25:465-469, 1983.
15. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes care* 13(1):28-34,1990.
16. Potter JM, Regless JPD, Cullen DR: Subcutaneous continuous insulin infusion and control of blood glucose concentration in diabetics in third trimester pregnancy. *Br Med J* 28:1099-1103, 1980.
17. Rudolf MCJ, Coustan DR, Sherwin RS: Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. *Diabetes* 30:891,1981.
18. Vaughan NJA, Oagley NW: Treatment of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 13(2):291-297,1986.
19. Coustan DR, Reece RA, Shervin R: A randomized clinical trial of insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 255:631-637,1986.
20. Reece EA: The history of diabetes mellitus. In Reece EA, coustan DR (eds) *Diabetes mellitus in pregnancy, principal and practice*. Edinbrough, Churchill Livingstone p:10,1988.
21. Cousins L: Pregnancy complications among diabetic women: Review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv*42(3):140-146,1987.
22. Marbel A, White P, Bradley RF: Joslins diabetes mellitus. 11th ed, 1971.
23. Reece EA, Egan JFX, Coustan DR: Coronary artery diseases in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 154:150-158, 1986.
24. Thomas D, Gill B, Brown P: Salbutamol induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2:438-443,1977.
25. Schade DS, Eaton RP: The pathogenesis of diabetes ketoacidosis: A reappraisal. *Diabetes care* 2:296-302,1979.
26. Kitzmiller JL: Diabetes ketoacidosis and pregnancy, *contemp Obstet Gynecol* 20(1):141-147,1982.
27. Brumfield C, Huddleston JF: The management of diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 27(1):50-56, 1984.
28. Miodovnik M, Skillman C, Hertzberg V: Effects of hyperketonemia on hyperglysemic pregnant ewes and their fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 154:394-399,1986.
29. Ditzel J, Standol E: The oxygen transport system of red blood cells during diabetic ketoacidosis and recovery. *Diabetologia* 11:255-261,1975.
30. Reece EA, Roberts A, Hagay Z: Induced hypoglycemia in pregnant women (Insulin clamp technique) and the assessment of maternal and fetal responses. Proceedings, 11th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians (Abst) 1991.
31. Elliot JP, Garite TJ, Freeman RK: Ultrasonic predicition of fetal macrosomia in diabetic patients. *Obstet Gynecol* 60:159-163,1982.
32. Pederson J: The pregnant diabetic and her newborn. 2nd ed, Copenhagen, Mounksgaard p:19,1977.
33. Zsabo AJ, Szabo O: Placental free fatty acid transfer and fetal adipose tissue development *Lancet* 2:498-503,1974.
34. Golde S, Piatt L: Antepartum testing in diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 28(3):516-522,1985.
35. Freeman RK: Contraction stress testing for primary fetal surveillance in patients at high risk for uteroplacental insufficiency. *Clin Perinatal* 9:265-269,1982.
36. Sadovsky E: Fetal movements and fetal health. *Semin Perinatol* 5:131-135,1981.
37. Ocak V, Demirkiran F, Şen C, Colgar U: The predictive value of fetal heart rate monitoring: A retrospective analysis 2165 high risk pregnancies. *Europ J Obstet Gynecol and Reprod Biolog* 44:53-58,1992.
38. Landon MB, Gabbe ST, Brunei JP: Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancy complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 73(6):961-968,1989.
39. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Pathological correlation. *Br J Obstet Gynecol* 92:31-38,1985.
40. Usher RM, Allen AC, Macline FH: Risk of respiratory distress syndrome related to gestational diabetes, route delivery and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 111:826-830,1971.
41. Duhring JL: Discussion on a modern approach to management of pregnant diabetics. *Am J Obstet Gynecol* 128:614-619, 1977.
42. Drury MI, Stronge JM, Foley ME: Pregnancy in the diabetic patient: Timing and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 62:279-284,1983.
43. Jovanovic L, Drusin M, Pederson J: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin dependent women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 71:921-928, 1981.
44. Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD: Dietetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 131:560-8, 1978.
45. Stronge JM, Foley ME, Drury MI: Diabetes mellitus and pregnancy. *New Eng J Med* 58:314-9,1986.
46. Soler NG, Soler SM, Malins JM: Neonatal morbidity among infants of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1:340-6,1978.
47. Jovanovic L, Pederson CM: Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin dependent diabetic women. *Am J Med* 75:605-11,1983.
48. Golde SH, Good-Anderson B, Montoro M: Insulin requirements during labor: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 144:556-561,1982.

Gebelik Diabeti Etyolojisi ve Gebelik Sonrası Prognoz

Yavuz CEYLAN, Gürsel ERKİLİNÇ

S.S.K. Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Perinatoloji Servisi

Gebelik Diabeti, gebelik sırasında başlayan veya gebelik süresince ilk kez tanınan, karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. İnsülin kullanımı veya gebelik sonrası diabetin sürüp sürmemesi tanıyı değiştirmez (Third International Workshop Conference on GDM 1991) ⁽¹⁾.

Tüm gebe kadınlarda glukoz toleransı bozulsa da, gebelik diabeti tanı kriterlerini, % 1-3 hastanın taşıdığı görülmüştür ^(2,3,4,5). Ortalama % 2-3 kabul edilmektedir. Diabetes Mellitus sınıflamasında gestasyona yönelik diabet ayrı bir yere sahiptir (Tablo I).

Diabetes Mellitus etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Etyolojik ve klinik olarak heterojen olduğu vurgulanmaktadır ^(6,7). Etyolojik heterojen yapı, hastalıkta, genetik özelliklerin, doku tipinin, virüsler, ilaçlar ve oto-antikorların, yaş ve şişmanlığın birlikte rol oynamasıyla açıklanmaktadır. Örneğin, insüline bağımlı Diabetes Mellitus'da (IDDM) etyoloji, belirli bir genetik duyarlılık temelinde otoimmün nedenlerin, virüslerin, diabetik kimyasal ajanlar gibi çevresel faktörlerin etkileşimleriyle bağlantılı bulunmaktadır ⁽⁸⁾. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) da ise beslenme ve vücut ağırlığının rolü oldukça önemlidir. Ailesel insidansı, genetik ilişkisi IDDM'a göre daha yüksektir. IDDM birinci derecede akrabaların % 10'unda bulunurken, NIDDM'da bu % 2'dir. Ayrıca NIDDM, daha ileri yaşlarda başlamakta, IDDM'da olduğu gibi HLA grupları ve oto-immünite ile ilişkili bulunmamaktadır ⁽⁷⁾.

Gebelik diabet ise NIDDM'a klinik ve etyolojik yönden benzemektedir. Gebelikte başlaması ve gebeliğin sonlanması ile genellikle hızla iyileşmesi, hiperinsülinemik karakteri ile ayrılık gösterir. Gebeliğin hormonal, metabolik etkileri ile NIDDM arasında bir ilişki yoktur.

Gebelik Diabetinde Etyolojisi

Gebelik Diabeti (GD)'nin gebelik ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi, daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik-hormonal etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. Yağ metabolizmasının aktive olması insüline karşı gelişen dirençte önemli rol oynamaktadır.

Gebelikte plasentada yapılan plasenta laktojen hormon (hPL), östrojen ve progesteron, plasentanin diabetojenik hormonları olarak adlandırılır. hPL güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10. haftasında artmaya başlar, 20. haftada artış 300 kata ulaşır. hPL lipolizi stimüle ederek serbest yağ asitlerini serbest yağ asitleri de periferide insülin direncini artırır ⁽⁸⁾.

Gebelikte İnsülin Salgısı ve Direnci

Gebelik hiperinsülinemik ve öglisemik bir durumdur ⁽⁹⁾. Gebeliğin erken döneminde glukoz östrojen ve progesteron artışından etkilenir. Östrojen ve progesteron artışı pankreas beta-adacık hücrelerinde hiperplaziye neden olmakta ve insülin salgısını artırmaktadır. Bu dönemde periferide glukoz kullanımı artar, maternal açlık glukoz düzeyini düşürür. Maternal dolaşımdaki aminoasitler azalırken, yağ asitleri, trigliseridler ve ketonlar artar ⁽¹⁰⁾.

Gebeliğin geç dönemlerinde yağların kullanımı giderek artar. hPL lipoliz etkisi ile yağ dokularını uyandır. Gliserol ve yağ asitlerinin serbestleşmesi bu kez aminoasit ve glukoz kullanımını azaltır. hPL etkisi gebeliğin "diabetojenik durumundan" kısmen sorumludur. Östrojen, progesteron ve kortizol bu etkiyi az veya çok değiştirirler ⁽¹⁰⁾. İnsülin düzeyinin artmasına karşın glukoz kullanımının azalması bir insülin direncini gösterir ^(11,12). Bu dönemde 2-3 kat fazla insülin salgılanması ile birlikte glukoz düzeyinin

Tablo I. Diabetes Mellitus sınıflaması (6).

A. Primer (idiopatik)
1. İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (veya Tıp I DM)
2. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (veya Tıp II)
B. Sekonder (Endokrin, Pankreatik, Genetik, İlaçlar)
C. Malnütrisyonu bağımlı Diabetes Mellitus
D. Gestasyonel Diabetes Mellitus

düşmemesi ve normal düzeylerde kalması, periferide bir insülin direncinin varlığını göstermektedir (9,13,14,15). Son trimesterde normal ve diabetik gebelerde artmış insülin direnci, benzer yaş ve ağırlıktaki kontrol grubundan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (16). Normal bireylerde İV glukoz yükselmesinden sonra insülin yanıtındaki maksimal artış 3-5 dakika olup bu, 1. faz insülin salınımıdır. 2. faz insülin salınımı ise İV glukoz yüklemesinin 10-60. dakikaları arasındadır. Yapılan araştırmalarda NIDDM'li bireylerde İV glukoz yüklemesine karşı olması gereken 1. faz insülin yanıtı yoktur (12). Normal gebe kadında da insülin direnci, İV verilen glukozu karşı oluşturan reaksiyonun 1. fazında kompanse edilirken, GD'li kadınlarda bu fazdaki reaksiyon azalmıştır. Ama bu hasta grubunun da % 20'sinde yanıtın normal gebelerdeki gibi olması, GD'nin heterojen bir hastalık olduğu kanısını güçlendirmektedir (16). İnsülin direnci gelişiminin gebeliğin hormonal yapısı ile ilgili olduğu bilinirken, bu durumu gebelerin neden % 2-3'ünün tolere edemediği bilinmemektedir. İnsülin direnci patofizyolojisinin hücrede, postreseptör düzeyinde olduğu konusunda belirli bir uzlaşma vardır.

İnsülin Reseptörleri

İnsülin reseptörlerinde gebelik boyunca meydana gelen değişiklikler gözlenerek etyolojide önemli olabileceği öne sürülmesine karşın, insülin reseptörlerinin GD'li kadınlarda prognostik bir değere sahip olmadığı kanıtlanmıştır (9). Östradiol ve relaksin yağ dokularında insülin reseptörlerini artırır, progesteron artırabilir veya azaltabilir, kortizol azaltır veya etkilemez, HCG ve HPL ise etkilememektedir (17).

Postpartum diabetiklerle, normal glukoz toleransı gösterenlerde ve tedavi edilmemiş normal ağırlıktaki GD'li kadınlarda insülin reseptörlerinde fark bulunmamıştır. Doku insülin reseptörleri gebelikteki hormonal değişikliklerden pek etkilenmemekle birlikte

(13,18), normal gebede insülin reseptörleri kişilere bağılı olarak gebelik boyunca farklılıklar göstermektedir (9,19).

Gebede hiperinsülinemiye karşın, hedef organlarda insülin reseptör bağımlılığı anlamlı ölçüde azalmaktadır. Böylece gebelikte ortaya çıkan insülin direncinin hücrede post-reseptör düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Post-reseptör Patolojisi

Kas dokusu insülinin hedef dokusu olarak oldukça önemlidir. Gebelikte kas hücrelerinde fosfofruktokinaz ve piruvatkinaz aktivitesi azalmaktadır. Bu azalma gebelerin kas dokusunda glikoliz azaldığını göstermektedir. Endokrinolojik değişiklikler ile serbest yağ asitleri de vücutta ve kas dokusunda artarak glikolizi ve insülin kullanımını azaltmaktadır (19). Gebelikte aktivitesi artan Threonin/Serine kinazlar da insülin etkisini hücre düzeyinde, post-reseptör alanında düşürmektedir (20).

Serbest yağ asitlerinin yükselişi, periferik dokuda ve karaciğerde insülin direncini artırır. Obez ve glukoz intoleransı bulunan kadınların karaciğerlerinde, insülin klirensi azalmıştır. Yüksek yağ asitleri portal kanda, fare karaciğerinde insülin klirensini azaltarak kullanımını kısıltmaktadır (21).

Ayrıca Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz aktivitesi gebelerde yükselmiştir. Bu artış da hücrede glukoz kullanımını sınırlayan lokal serbest yağ asidi artışına neden olur (22).

GD'in birçok yönden Tip II diabete benzediği bilinmektedir. İnsülin direncinin bir başka kanıtı daha gösterilmiştir. İntertisyel amiloid birikintisi Tip II Diabet için spesifiktir. Farelere verilen amylin infüzyonu sonrası kasta glikojen sentezinin % 77 azaldığı, G-6 P konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır (23). Sonuçta dokularda glikolizis deprese olmakta, bir insülin direnci meydana gelmektedir.

Yaşlı ve obez hastalarda GD'e bir eğilim vardır. NIDDM'da olduğu gibi hastaların % 80'inin obez olduğu görülmektedir (2,19). Obez grupta % 9.9 bulunan GD, kontrol grubunda % 2.2 bulunmuştur (24). Obezite kanıtlanmış büyük bir risk faktörüdür.

Tablo II. GDM ve Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bazı çalışmalarda birlikte ele alınmıştır. IVGTT, intravenöz GTT, N Hasta sayısı (27,28).

Çalışma Yılı	N	Tanı Kriterleri	İzlenen Süre (yıl)	% DM ve IGT
1960	71	Yüksek Kan g.	1-7	62
1972	232	Anormal GTT	5 <	55.6
1974	43	Anormal GTT	6 <	44.2
1980	233	Anormal GTT	4-8	4.5-45.5
1984	615		24 <	49.9
1985	109	Anormal IVGTT	22 <	35.0
	23	Anormal GTT	3 <	65
1988	89		12-18	65.2
1989	261	Anormal GTT	2-10	34
1990	60	Anormal GTT	3.5-6.5	78.3

Önceki yıllarda GD etyolojisinde yer verilen Pankreasta beta hücrelerine karşı gelişmiş adacık hücre antikoları (Islet Cell Antibodies-ICA), 1990 yılında yapılmış bir çalışmada düşük bulunmuş ve GD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca GD'de beta hücrelerinin azalması ve insülopeninin olmadığı bilinmektedir^(2,25). ICA'lann sadece IDDM'da kesin olarak rol oynadığı ve beta hücre yıkılması sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Özetle, bugün insülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu bilinmektedir. Bu direncin meydana gelmesinde gebelikte lipolizi aktive eden metabolik hormonal değişikliklerin ve bu değişikliklerin de bir sonucu olarak, kanda ve hücre düzeyinde artan serbest yağ asitlerinin önemli rolü vardır. İnsülin salgı artışının yanısıra insüline karşı periferide meydana gelen direnç, normal gebelerde etkisizleştirilmekte, ancak % 2-3 gebe kadın bunu yapamayarak, karbonhidrat intoleransı göstermekte ve GD kriterleri içine girmektedir. Post-reseptör patolojinin etyolojideki yerinin primer olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Gebelik Sonrası Prognoz

Gebelikte var olan insülinemi doğumdan hemen sonra % 30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder⁽²⁶⁾. Gestasyonel Diabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı, genel olarak hızla düzelmeye gösterse de bu hastalar sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar. GD'in kadında doğum sonrası prognozuna ilişkin çalışmalar Tablo H'de gösterilmiştir.

Tablo III. İki ayrı kritere göre DM insidensinin değerlendirilmesi (Birinci çalışma U.S. Public HC, İkinci çalışma O'Sullivan kriterlerine göre) (27).

İzlenen Yıl	Birinci Çalışma		İkinci Çalışma	
	N	% DM İnsidensi	N	% DM İnsidensi
0-1/4	308	0	229	0
1/4-1/2	301	0	150	6.6±1.8
1/2-1	290	2.7±0.9	147	6.6±1.8
1-2	287	3.7±1.1	140	8.6±2.1
2-3	265	8.8±1.6	92	23.7±3.5
3-4	251	13.2±2	53	38±4.4
4-5	240	14.6±2.1	31	42.3±4.7
5-6	227	16.8±2.2	1	52.1±5.9
6-7	212	20.9±2.4	2	52.1±5.9

Tablo IV. BMI'e göre Obezite sınıflaması (kg/m²) (31).

	BMI
Zayıf	< 20
Normal	20-25
Normalden ağır	25-30
Obez	30-40
Ağır obez	> 40

Son otuz yılda yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GD sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (% 34 ve % 87.5 gibi). Bunun nedeni DM tanısında kullanılan OGTT kan glukozu kriterlerinin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan; NDDG kriterleri gibi). Tablo IU'de United States Public Health Service ve O'Sullivan kriterleri ile değerlendirilmiş aynı çalışma gruplarındaki DM insidens farklılıkları görülmektedir⁽²⁷⁾. Bu kriterlerde belirli bir uzlaşma kuşkusuz bazı karışıklıkları önleyecektir.

Doğum sonrası bozulmuş glukoz tolerans testi bulunan 120 olgu 17 yıl izlenmiş ve DM % 40 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 10 bulunmuştur. Diabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl % 9.5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür⁽²⁸⁾.

GD Sonrası DM İçin Risk Faktörleri

Yaş arttıkça diabet insidensi bu hasta grubunda daha da artmaktadır^(27,28,29).

Obezite ciddi bir risk faktörüdür. BMI (Body Mass Index)'e göre (Ağırlık, kg/boy, mg) obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir (Tablo IV).

Tablo VI. GD'li hastanın postpartum değerlendirilmesinde 75 gr'lık OGTT (27,36).

Kapiller kanda		
Bozulmuş Glukoz Toleransı		
Açlıkta	< 140 mg/dl)	
2. saat	(160-220 mg/dl)	
Diabet		
Açlıkta	>140 mg/dl)	
2. saat	>220 mg/dl)	
Plasmada (mg/dl)		
Normal	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Diabetes M.
Açlıkta > 115	< 140	> 140
ve	ve	veya
90. dk. < 200	> 200	> 200
ve	ve	ve
2. saat < 140	140-200	> 200

Tablo VII. GD Sınıflaması (29) Not: WHO'e göre gebelikten hemen sonra glukoz intoleransı sürüyorsa bu hastalar GD sınıfına girmemektedir (35).

Gebelik sonrası sınıflama	
1. 75. mg OGTT	
2. GTT normal ise GD tanısı konulur.	
3. GTT anormal ise NDDG veya WHO kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı veya DM tanısı konulur.	

Obezite süresinin uzaması da diabet riskini artırmaktadır (30). NIDDM tanısı alan hastaların % 80'i obezdir (19,12).

Gebeliğinde insülin kullananlar, GD'yi izleyen yıllarda, hem de ilk yılda DM'a adaydırlar. Bir çalışmada bu hastaların ilk bir yılda IDDM tanısıyla yeniden insüline başlamaları % 63 olguda görülmüştür (29). Buschard tarafından izlenen 60 hastanın 9'u insülin tedavisini sürdürmüş, 37 hastada (% 63) ortalama 256 gün sonra yeniden insülin tedavisine gerek duyulmuştur (32).

Herediter risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli dekompanse diabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır (28,30).

Parite artışı DM için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Coğrafi bölge veya ırksal yönden görülme sıklığı farklılıkları bulunmaktadır. GD görülme sıklığı, Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha sıktır. Amerikalı beyazlarda % 18.5,

zencilerde % 28.3 bulunmuşken bu oran İspanyollarda % 36.3'dür (29). Aynı yazarın 1991'de yapılan bir başka çalışma benzer biçimde sonuçlanmıştır (30).GD, Güney Avrupa ve Güney Doğu Asya'da diğer bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir (28).

Bir sonraki gebelikte hastaların yansı yine diabetik olacaktır (28). 1992 yılında yayınlanmış prospektif bir araştırmada, GD'le komplike 90 gebenin 47'sinde (% 52), yine GD gelişmiştir (34).

İzleme Programı

GD tanısı konulan gebenin, özellikle fetusa ait riskler nedeniyle yakından izlenmesi gerektiği obstetrisyenler tarafından bilinir. Ancak doğum sonrasında bu hastaların yeterince izlendiği veya yönlendirildiği tartışılabilir bir olgudur. GD öyküsü bulunan kadınlarda sonraki hayatlarında % 40-60'a varan sıklıkta DM gelişme olasılığı, bu hastalara belirli bir izleme protokolünün uygulanması gerektiğini göstermektedir. Çünkü bilindiği gibi erken tanı konulmayan DM'da vasküler, cerebral ve renal komplikasyonlar artacaktır.

IDDM için HLA-DR3, DR-4 ve ICA potansiyel hastalık belirteçleridir. NIDDM için bu gibi belirteçler yoktur. Erken tanı glukoz yükleme testleri ile sınırlıdır. Hiperglisemi aşikar diabetin tanısından on yıl önce mevcuttur ve vasküler, hipertansif etkiler irreversible olarak bu dönemde gelişmeye başlar. GD'li hastaları izlemeden önce sınıflandırmak gerekir (TabloV).

Doğum sonrası OGTT'nin 75 gr ile yapılması önerilmektedir (28,29,35). WHO kriterlerine göre kapiller plazma düzeylerine 1. ve 2. saatlerde bakılarak hastalar izlenmekte ve sonuçlara göre hastalar sınıflanmaktadır.

GD'li hastalar belirli bir protokol ile izlenmelidir (Tablo VII). Bu protokole göre test sonuçları normal olan hastalar 2 yıl sonra, bozulmuş glukoz tolerans saptananlar aynntılı bir diyet programı verilerek 1 yıl sonra kontrole çağınır. Gebelik sonrası veya izlemenin herhangi bir aşamasında diabet tanısı konulan hastalar ise bir endokrinoloğa gönderilmelidir (28).

KAYNAKLAR

1. Summary and Recommendation of the Third International Workshop Conference on gestational diabetes mellitus. Boyd E Metzger and the Organizing Committee Diabetes 40:197,1991.
2. **Nortberg Freinkel, Boyd E Metzger, Richard L Pelps, Sharon L Dooley, Edwart S Ogata, Ruta M Radvany:** Gestational Diabetes Mellitus. Heterogeneity of maternal age, Weight, insulin Secretion, HLA antigens and Islet Cell Antibodies and the Impact of Maternal Metabolism on Pancreatic B-Cell and Somatic Development in the Offspring. Diabetes 34:2,1985.
3. **Suat Effendic, Ulf Hanson, Bengt Persson, Alexandre Wajngot and Rolf Luft:** Glucose Tolerans, Insulin Release and insulin Sensivity in Normal Weight Woman with Previous Gestational Diabetes Mellitus Diabetes 36:413,1987.
4. **Steven G Gabbe:** Gestational Diabetes Mellitus The New England J Med 16:1025,1985.
5. **Steven G Gabbe and Richard W O'Shaughnessy:** Diabetes and other endocrine disorders during pregnancy Drug Therapy in Obs. and Gyn. 127-36.
6. **Donald WM:** Pearson inheritance and development of diabetes mellitus. Bailliere's Clinical O and Gyn 5:2,1991.
7. **Sema Akalm:** Diabetes Mellitusun Kliniği. Diabetes Mellitus. Ankara, Güneş Kitabevi, s.1, 1989.
8. **Lois Javanovic-Peterson and Charles M Peterson:** Pregnancy in the diabetic woman. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 21:2,1992.
9. **Edmond A Ryan, Mary J O'Sullivan and Jay S Skyler:** Insulin action during pregnancy Diabetes 34:380,1985.
10. **Mark B London, Steven G Gabbe:** Diabetes Mellitus and pregnancy. Obstetrik and Gynecol. Climes of North America. 19:4,1992.
11. **Haluk Işiloğlu:** Diabet ve gebelik. HÜcrev Hatemi. Diabetes Mellitus. İstanbul, Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık s.224,1988.
12. **Sema Akalm:** Gebelik ve Diabet. Diabetes Mellitus, s.34-9 ve 149-50 Güneş Kitabevi, 1989.
13. **William N Spellacy:** Diabetes Mellitus ve Gebelik. Danforth Obs. ve Jin. 479,1990.
14. **Claus Köhl, Peter J Homnes and Ole Andersen:** etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus Diabetes 34:2, 1985.
15. **Nagayasu Toyoda:** insulin receptors on erythrocytes in normal and obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 144:679,1982.
16. **Thomas A Buchanan, Boyd E Metzger, Norbert Freinkel and Richard N Bergman:** Insulin sensitivity and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 162:1008, 1990.
17. **Ryan EA and Enns L:** Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance J of Clin End and met. 67:341, 1988.
18. **Mary J O'Sullivan, Jay S Skyler, Karen A Raimer and Alfred Abu Hamad:** 357-78 Medical therapy in pregnancy. Appleton&Lance 1992.
19. **Claus Köhl.** Aetiology of gestational diabetes mellitus Bailliere's Clinical O and Gyn 5:2,1991.
20. **Mary C McGuire, Rose M Fields, Bulangu L Nyomba, Itamar Raz, Clifton Bogardus, Nicholas K:** Tonks and James Sommercom. Abnormal regulation of protein Tyrosine Phosphatase activities in skeletal muscle of insulin resistant humans Diabetes 40:939,1991.
21. **Jan Svedberg, Per Björntorp, Ulf Smith and Peter Lonngroth:** Free, fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes Diabetes 39:570,1990.
22. **Falholt K, Jensen I, Jensen LS:** Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type II diabetic patients. Diabetic Med 5:27,1988.
23. **Simona Frontoni, Soo Bong Choi, Donna Banduch and Luciano Rosseti:** In vivo insulin resistance induced by amylin primarily through inhibition of insulin-stimulated glycogen synthesis in skeletal muscle. Diabetes 40:568,1991.
24. **Susan R Johnson, Bruce H Kolberg, Michael W Varner, Linda D Railsback:** Maternal obesity and pregnancy. Surgery Gyn Obst 164:431,1987.
25. **Catalano PM, Tyzbit ED and Sims EAH:** Incidence and significance of Islet Cell Antibodies in women with previous Gestational Diabetes. Diabetes C 13:478-82
26. **William N:** Spellacy Diabetes Mellitus complicating pregnancy. Sciarra 2:27,1987.
27. **John B O'Sullivan:** Diabetes Mellitus After GDM Diabetes 40:131,1991.
28. **Olivia A Henry, Norman A:** Beischer Long term implications of gestational diabetes for the mother. Bailliere's Clin Obstet and Gyn 5:2,1991.
29. **Boyd E Metzger, David E Bybee, Norbert Freinkel, Richard L Phelps, Ruta M Radvany and Naomi Vaisrub:** Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. Diabetes 34:111,1985.
30. **James E Everthart, David J Pettitt, Peter H Bennet and William C:** Knowler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 41:235,1992.
31. **Cecil:** Essential of medicine. p.420 Second Edition WB Saunders Company, 1190.
32. **K Buschard, I Buch, M Molsted-Pederson, P Hougaard, C Köhl:** Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. British Med J 294:275,1987.
33. **Dooley SC, Metzger BE, Cho N and Liu K:** The influence of demographic and phenotypic heterogeneity on the prevalence of gestational diabetes mellitus. Int J Gynecol Obstetr 35:13,1991.
34. **Gaudier FL, Hauth JC, Poist M:** Recurrence of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 30:755,1992.
35. Summary and recommendation of the second international workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes 34:123,1985.
36. **Quilligan.** Zuspan. Current therapy in Obstetric and Gynecology. In Steven G Gabbe and Mark B London Diabetes Mellitus in pregnancy, Philadelphia, WB Saunders Company, 212,1990.

Gebelik Diabeti

Cihat ŞEN, Rıza MAD AZLİ, Seyfettin ULUDAĞ, Vildan OCAK

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Gebelik diabeti, ilk defa gebelikte tesbit edilen veya ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. İlk kez gebelikte ortaya çıkan bir olgu olmasının yanında, glukoz intoleransı gebelikten önce de var olabilir ve hasta Tip I veya Tip II diabetir. Ancak ilk kez gebelikte tesbit edildiği için gebelik diabeti olarak tanımlanır. Gebelik diabeti tanımı, glukoz intoleransının gebelikten sonra da devame dip etmediğini ya da insülin kullanımının gerekli olup olmadığını içermemektedir. Gebelik diabeti sıklığı, değişik çalışma gruplarında farklı olarak verilmekle beraber, yaklaşık % 3-5 civarındadır ^(1,2). Kliniğimizde gebelik diabeti sıklığı ise, % 3.4 olarak belirlenmiştir.

Gebelik diabeti tanımı, tanısı için kullanılan kriterler ve tedavisinin gerekliliği hususunda değişik görüşler mevcut olup, tartışmalar devam etmektedir. Ancak hem maternal hem de perinatal mörbidite açısından önemlidir. Gebelik diabeti tanısı konulan kadınların % 10'unun 7 yıl, % 18'inin 10 yıl, % 40'ının 17 yıl ve % 60'ının 20 yıl içinde diabetik olduğu gösterilmiştir ^(3,4). Anne açısından gebelik diabeti tanısı konulan olgular, gelecekte diabet gelişimi açısından yüksek risk oluşturmasının yanında; koruyucu önlemlerin alınmasına da olanak sağlamaktadır. Perinatal mortalite açısından ele alındığında; mortalitenin pek fazla değişmediği bildirilmekle beraber; gebelik diabeti tanısı alan gebelerde diet, insülin tedavisi ve yakın izleme yapıldığından, bu sonucun gerçeği yansıttığı şüpheyle karşılanmalıdır. Gebelik diabeti tanısının retrospektif konulduğu ve aktif yaklaşımla takip ve tedavi uygulanmayan eski çalışmalarda, perinatal mortalitenin normal popülasyona göre anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir ⁽⁵⁾. Perinatal morbidite olarak; fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi sıklığı,

gebelik diabeti olgularında artmaktadır. Bu nedenle, gebelik diabeti olan olguların bilinmesi hem anne hem fetus sağlığı açısından önem arz etmektedir. Ancak her gebeye tanı amacı ile 100 gr glukoz yükleme testi uygulaması ise hem uygulanabilirliği hem de gerekliliği açısından olası değildir. Bu amaçla tarama yöntemleri ve testleri geliştirilmiştir ⁽⁶⁾.

Geçmişte, 100 gr glukoz yükleme testi, anamnez ve klinik verilere bağlı olarak risk grubunda uygulanmakta idi. Risk faktörleri ise; obezite, glikozüri, iri bebek (makrozomi) anamnezi, fetal ya da neonatal kayıp anamnezi ve konjenital anomalili bebek anamnezi, ailede diabet anamnezi ve mevcut gebelikte preeklampsi olarak sıralanabilir. Oral glukoz yükleme testi (OGTT) endikasyonu için sadece risk faktörleri kullanıldığında gebelik diabeti olgularının ancak % 63'ü belirlenebilmektedir ⁽⁶⁾. Bugün için kabul edilen yaklaşım, tüm gebelere 50 gr glukoz tarama testi uygulanması şeklindedir. Çünkü sadece risk faktörlerini taşıyan gebelere tarama testi uygulamasının yetersiz olduğu ortaya konulmuştur. Glukoz tarama testi için önerilen dönem, 24-28 gebelik haftaları (insülin direncinin belirgin ölçüde arttığı dönem) olmakla beraber, bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Ayrıca aç karnına ya da yemek saati ve test saatinde bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde yapılması hususunda da tartışma olmasına karşın, günün herhangi bir saatinde yapılabileceği yapılan çalışmalarda kabul görmektedir. Kliniğimizde ise 50 gr glukoz tarama testi, 20. gebelik haftasından sonra aç karnına uygulanmaktadır. Glukoz oksidaz yönteminin kullanıldığı bu 50 gr glukoz tarama testinde, plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerindeki değerlerde, 100 gr glukoz yükleme testi uygulanmaktadır.

Bölümümüzde yapılan 490 olguyu içeren çalışmada, açlık kan şekeri ve aç karnına sabah 50 gr glukoz sonrası, glukoz oksidaz yöntemi ile, 1 saatlik glukoz

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Cihat Şen, PK: 34, Cerrahpaşa, İstanbul-34301

değerlerinin gebelik haftası ile ilişkileri araştırıldı. Gebelik haftası ile açlık ve 50 gram glukoz tarama değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (Açlık kan şekeri R:0.034, tarama testi R:0.068). Ancak açlık kan şekeri ile 50 gram glukoz tarama test değerleri arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (R:0.541). Ve açlık kan şekeri ile tarama testi pozitifliği arasında ilişkiye bakıldığında; açlık kan şekeri 95 mg/dl ve üzerinde tarama test pozitifliği % 83.3 olarak gözlemlendi. Bu noktadan hareketle açlık kan şekeri 95 ve üzerinde olan olgulara, tarama testi yerine OGTT yapılması daha uygun olacaktır. Serimizde 50 gram glukoz tarama test pozitifliği % 15.3 olup, pozitif tarama olgularının % 26.8'inde ve açlık kan şekeri 95 mg/dl ve üzerinde olan olguların % 42'sinde ise gebelik diabeti tesbit edilmiştir.

Tüm gebelere tarama testinin uygulanmasını önerenler yanında, 30 yaş üzerinde ya da risk faktörlerine sahip hastalara uygulanmasının daha uygun olacağını ileri süren çalışmacılar vardır ⁽⁷⁾. Bazıları ise 30 yaş yerine, 24 yaş sınır olarak almaktadır. Tüm gebeler yerine belirli gruba tarama testi uygulanmasının amacı; tanı oranında düşme olmaksızın maliyeti düşürmektir. Marquette, 1012 gebeyi içeren çalışmasında; 24 yaş ve üzerini kriter aldığı anda, gebelik diabeti tanısı alan olgulardan sadece 2 tanesi (24 yaş altında) ihmal edilmesine karşın, maliyetin % 50 oranında azaldığını ortaya koymuştur ⁽⁸⁾. Coustan ise; kriter olarak 130 mg/dl almış ve böylece sensitivitenin % 100'e yakın olduğunu ve spesifisitenin ise % 80 civarında olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmacı, aynı zamanda 50 gr glukoz tarama testinde plazma glukoz değerinin 185 mg/dl üzerinde olmasının gebelik diabeti tanısı için yeterli olduğunu ve ek olarak 100 gr glukoz yükleme testine ihtiyaç olmadığını ileri sürmektedir ⁽⁹⁾.

Marquette yaptığı çalışmada; 24 yaş üzerinde ve glukoz tarama testi 130-149 mg/dl arasında olan grupta gebelik diabeti oranını % 0.7 olarak tesbit etmiş ve her gebeye glukoz tarama testi ve 140 mg/dl sınır değer yerine, 24 yaş üzerinde ve tarama test değeri 150 mg/dl ve üzeri gebelere 100 gr oral glukoz yükleme testi (OGTT) yapılmasını önermektedir ⁽⁸⁾. Carpenter ise kendi çalışma grubunda, sınır değer 140 yerine 135 mg/dl sınır değer kullanıldığında, OGTT gerektiren gebe grubunun % 17'den % 25'e yükseldiğini ve bu düşük sınır değer kullanımının

ilave olarak % 16 oranında gebelik diabetinin tanınmasını sağladığını bildirmiştir ⁽¹⁰⁾.

Watson'un 55 gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada; gebelere 20-28-34 gebelik haftalarında 50 gr glukoz tarama testi seri olarak yapılmış ve gebelik haftası arttıkça, plazma glukoz değerlerinde belirgin artış gözlenmiştir. Tarama testi 28. haftada negatif olan hastaların % 8'inde 34. haftada pozitif olarak saptanmıştır ve Watson 28. haftada 120-139 mg/dl değerlere sahip gebelerin 34. haftada tarama testi tekrarına ihtiyaç duyduğunu ileri sürmüştür ⁽¹¹⁾.

Bazı çalışmacılar ise; ilk antenatal muayenede 50 gr glukoz tarama testinin yapılmasını, negatif tarama olguları için 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanmasını önermektedir. Pozitif tarama ve negatif OGTT olgularında ise ileri gebelik haftalarında OGTT tekrarının daha uygun olacağını ileri sürmektedirler ⁽¹²⁾.

Glikozillenmiş hemoglobin ve fruktozamin'inin gebelik diabetini belirlemede düşük sensitivite ve spesifisiteye sahip olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır ⁽¹³⁾.

Etnik özellikler ve coğrafi bölge farklılıkları nedeni ile gebelik diabeti oranlarında farklılıklar vardır ve bu nedenle; popülasyona özgü sınır değer kullanılması ile yeterli sensitivite elde edilebilir.

TANI

Gebelik diabeti tanısı, anormal OGTT (100 gr) ile konulur. Çok az olguda oral glukoz yüklemesine ihtiyaç duymadan açlık kan şekeri değerine göre (plazma > 140 mg/dl) tanıya gidilebilir. Oral glukoz yükleme testinde; en az 3 gün, 150 gr karbonhidrattan az olmamak üzere herhangi bir diet kısıtlamasına gitmeden ve 8-14 saatlik açlık döneminden sonra, sabah aç karnına ve 400 ml'den fazla sıvı içinde oral olarak 100 gram glukoz verilir. O'Sullivan tarafından 752 gebede uygulanan 100 gr oral glukoz yükleme testi ile 2 SD değerleri, sınır değer olarak belirlenmiştir ⁽¹⁴⁾. Ancak daha sonra O'Sullivan çalışmasındaki tam kan yerine plazma kullanımının ve metod olarak Somogyi-Nelson (glukoza ilaveten diğer sakkraridlerinde ölçmektedir) yerine glukoz oksidaz ya da heksokinaz yöntemlerinin yaygın olarak

kullanıma girmesi ile, O'Sullivan'ın tariflediği orijinal sınır değerler değişikliğe uğramış olup, sırası ile açlık, 1-2-3. saat olmak üzere 95,180,155 ve 140 mg/dl'lik değerler tanı kriteri olarak kabul edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Açlık, 1-2-3. saat plazma glukoz değerlerinden (Kliniğimizde glukoz oksidaz yöntemi ile ve sırası ile 95,180,155,140 mg/dl, normal değerler olarak kullanılmaktadır) en az ikisinin sınır değer ya da üzerinde olması gebelik diabeti tanısını koydurur.

KLİNİK YÖNETİM

Gebelik diabetinde; artmış perinatal mortalite ve sezaryen oranı, makrozomi riski ve hipoglisemi, doğum travması, hipokalsemi, polisitemi, hiperbilirubini gibi neonatal morbidite oranında artma söz konusudur⁽¹⁵⁾. Gebelik diabetinde klinik yönetimin hedefi, perinatal mortalite ve morbiditeyi düşürmek olup, anne ve fetusun yakın izleme altında olması ile mümkündür. Gebelik diabeti tanısı alan hastalarda ilk uygulanacak yaklaşım, dietinin düzenlenmesidir. Gebelik diabetinin erken devrede belirlenmesinin önemi; gebelik haftası ilerledikçe gebelerin % 15-20'sinde glukoz hemostazı bozulması ile ilgilidir. Ne kadar erken belirlenirse, o ölçüde bozulmuş glukoz intoleransının oluşturacağı etkiler önlenir. Gebelik diabeti olgularında, kan şekeri kontrolleri haftada bir veya iki kez uygulanır. Açlık kan şekeri 105 veya 2 saatlik postprandial kan şekeri 120 mg/dl üzerinde ise (2 ya da daha fazla kontrolde) ve sebat ediyorsa, insülin tedavisi uygulanmalıdır. Bu olgularda, in utero exitus ve neonatal mortalite riski yüksektir⁽¹⁶⁾. Özellikle bu grup hastaya, kan şekeri kontrolünün kendi kendine yapabildiğini sağlanması çok önemlidir. Glisemi düzeyi ve tedavi etkinliği, belirli aralıklarla, glikozillenmiş hemoglobin tayinleri ile değerlendirilmelidir.

Gebelik diabeti olgularının çoğunda diet düzenlenmesi ile çok iyi (açlık kan şekeri < 105 ve postprandial iki saatlik kan şekeri < 120) glisemi kontrolü sağlanabilir. Diet dışında, profilaktik insülin tedavisinin neonatal morbiditeyi azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Profilaktik insülin tedavisi ile, diet uygulanan gebelik diabeti olgularındaki 4000 gram üzerinde doğum ağırlığı oranı % 18'den % 7'e düştüğü bildirilmiştir. Aynı şekilde diet uygulanan grupta

sezaryen oranı % 30 iken, profilaktik insülin kullanılan grupta % 16'ya düşmektedir⁽¹⁶⁾. Ancak aynı konuda yapılan diğer çalışmalarda aynı ilişki gösterilememiştir⁽¹⁷⁾. Bu konuda yeterli bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

Maternal glisemi kontrolü yanında, fetusun izlenmesi klinik yönetimin diğer bir parçasıdır. Fetal hareketlerin izlenmesinin yanında, 32. haftadan itibaren, özellikle insülin gerektiren gebelik diabeti olgularında haftalık nonstress test (NST) uygulanmalıdır. Gebelik diabetine ek olarak başka bir patolojinin gelişmediği olgularda terme kadar beklenir. Ancak yeterli glisemi kontrolünün sağlanamadığı olgularda, fetal akciğer olgunlaşmasının belirlenmesini takiben, 38-40 gebelik haftasında, obstetrik bir kontrendikasyon olmadıkça, induksiyon ile doğum sağlanır. Gebelik diabetinde makrozomi sık görülmesi nedeni ile, fetal ağırlık tahmininde titizlik gösterilmeli ve doğum travması ve omuz distozisini önlemek amacı ile, 4500 gram üzerinde fetuslar için sezaryen uygulanmalıdır. Fetal ağırlığın 4000-4500 gram arasında öngörüldüğü durumlarda, pelvisin yapısı ve obstetrik anamneze göre davranılmalıdır⁽¹⁸⁾. Makrozominin sözkonusu olduğu durumlarda, özellikle, ortapelvis forseps uygulamalarından kaçınılmalıdır. Uzamış doğum eylemi 2. evresinde, baş halen ortapelviste ise, omuz distozisi nedeni ile, sezaryen düşünülmalıdır. Doğum eylemi sırasında, tıpkı diabetik olgularda olduğu gibi, glisemi kontrolü sağlanmalıdır. İnsülin gerektiren olgularda, 1-2 saat aralıklarla glisemi kontrol edilmelidir.

Doğumu takiben hastanın glisemi seviyelerinin kontrol edilmesi gereklidir. Postpartum ilk muayenede açlık kan şekeri ve 2 saatlik (30,90 ve 120 dakika) 75 gram glukoz yüklemesi yapılmalıdır. Açlık plazma kan şekerinin en az iki ölçümde 140 mg/dl üzerinde olması, veya 2. saat ile birlikte diğer değerlerden en az birinin 200 mg/dl üzerinde olması, diabet tanısını koydurur. Eğer açlık plazma düzeyi 140 mg/dl altında ve iki saatlik değer 140 ile 200 mg/dl arasında ve de diğer değerlerden en az biri 200 mg/dl veya üzerinde ise "Bozulmuş Glukoz Yükleme Testi" tanısını alır⁽¹⁹⁾. Gebelik diabeti sonrası, daha sonraki yaşamlarında diabet gelişme riski obez hastalarda oldukça yüksektir⁽²⁰⁾. Bu nedenle, gebelik diabeti olan hastalar, kilolarına aşın dikkat göstermelidir.

KAYNAKLAR

1. **Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS et al:** Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes (Suppl2)*, 34:13, 1985.
2. **National Diabetes Data Group:** Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Washington, DC: National Institute of health, 1986.
3. **Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N:** Gestational diabetes mellitus. correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes (Suppl 2)*, 34:11-17, 1985.
4. **Stowers JM, Sutherland HW, Kerridge DF:** Long-range implications for the mother. The Aberdeen experience. *Diabetes (Suppl 2)*, 34:106-141, 1985.
5. **Cousins L:** The California Diabetes and Pregnancy Programme: a statewide collaborative programme for the pre conception and prenatal care of diabetic women. In Oats JN (ed): *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 5-2:443-459, 1991.
6. **Frienkel N, Hadden D:** Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 34:123-132, 1985.
7. American college of Obstetrics and Gynaecology: Management of diabetes mellitus in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin (Chicago)* 92:1, 1986.
8. **Marquette GP, Klein VR, Repke JT:** Cost-effective criteria for glucose screening. *Obstet Gynecol* 66:181-189, 1985.
9. **Coustan D, Carpenter M:** Detection and treatment of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 28:507-11, 1985.
10. **Carpenter MW, Coustan DR:** Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773, 1982.
11. **Watson W:** Serial changes in the 50 gr oral glucose test in pregnancy: Implications for screening. *Obstet Gynecol* 74:40-45, 1989.
12. **Sacks D, Abu-Fadil-S, Karten G:** Screening for gestational diabetes with the one-hour 50 g glucose test. *Obstet Gynecol* 70:89-92, 1987.
13. **Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR:** Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:455-459, 1984.
14. **O'Sullivan JB, Mahan CM:** Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13:278-282, 1964.
15. **Persson B, Stangenberg M, Hansson U:** Gestational diabetes mellitus (GDM): comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes (Suppl 2)* 34:101-106, 1985.
16. **Coustan DR, Imarah J:** Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836-841, 1984.
17. **Benedetti TJ, Gabbe SG:** Shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 52:526-531, 1978.
18. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *diabetes* 28:1039-44, 1979.
19. **O'Sullivan JB:** Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 248:949-953, 1982.
20. **Gyves MT, Shulman PK, Merkatz IR:** Results of individualized intervention in gestational diabetes. *Diabetes Care* 3:495-496, 1980.

Discover the mystery of ISTANBUL, Turkey and learn more about Perinatal

Doppler DOPPLER ULTRASOUND IN FETAL EXAMINATION

(This is also 3rd POSTGRADUATE PERINATOLOGY COURSE OF TURKISH PERINATOLOGY SOCIETY)

INTERNATIONAL POSTGRADUATE COURSE UNDER PATRONAGE OF:

International Perinatal Doppler Society
Turkish Perinatology Society
Istanbul University, Cerrahpaşa Medical School, Department of Perinatology

COURSE DIRECTORS:

Prof. Dr. Vildan Ocak, MD (Istanbul, Turkey)
Prof. Dr. Karel Marsal, MD (Malmö, Sweden)
Prof. Dr. Dev Maulik, MD (Kansas City, USA)

COURSE SECRETARY:

Asc Prof. Cihat Şen, MD (Istanbul, Turkey)

FACULTY

D. Arduini, Roma, Italy (Fetal-Maternal Medicine)
S.H. Eik-Nes, Trondheim, Norway (Fetal-Maternal Medicine)
R. Laurini, Lausanne, Switzerland (Developmental and Pediatric Pathology)
K. Malmö, Sweden (Fetal-Maternal Medicine)
D. Maulik, Kansas City, USA (Fetal-Maternal Medicine)
G. Tulzer, Linz, Austria (Perinatal Cardiology)
K. Vetter, Berlin, Germany (Fetal-Maternal Medicine)

DATE: September, 6-8, 1993

PLACE: ISTANBUL-TURKEY

FOR FURTHER INFORMATION, PLEASE CONTACT:

Prof. Vildan Ocak, MD
P.O. Box: 35 Cerrahpaşa
Istanbul - 34301 - TURKEY

Phone: 90-1-275 02 97 **Fax:**
90-1-275 02 99

Asc Prof Cihat Şen, MD
P.O. Box:33 Cerrahpaşa
Istanbul - 34301 - TURKEY

Phone:90-1-589 11 41
Fax: 90-1-529 99 37

P.S.: English-Turkish translation will be provided.

Diyabetik Anne Bebeği

Dr. Ahmet ARVAS

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesi

Diabetes Mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Günümüzde özellikle gebelik öncesi veya gebeliğin ilk haftalarında diabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla, hastalığın neden olduğu konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal-perinatal ölümler % 3'ün altına düşürülmüştür⁽¹⁻⁴⁾.

Maternal hipo-hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidromnios diyabetik gebelerde sık görülmekte ve fetusu olumsuz etkilemektedir. Erken devrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Hiperglisemi ise 24-28. gebelik haftasından başlayarak belirginleşir, fetal kayıplar bu devreden sonra artar. Ölüm nedeni açık değildir. Diyabetik gebelerde yükselen HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemi sorumlu tutulmaktadır^(2,5)

Gebelikte Tip 1 diabet % 0.1-0.5, gestasyonel diabet % 3-12 oranında görülürken, diyabetik anne bebeği (DAB) ne 1000 canlı doğumda 1 olarak rastlanılmaktadır⁽⁶⁾. Diabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi "macrosomia" (irilik)tir. Vasküler komplikasyonlu diyabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği (small for gestational age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diyabetik gebelerde % 20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal macrosomia "Pederson hipotezi" ile açıklanmak istenmektedir: Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla fetusta hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "islet celi" hipertrofi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsulinemi lipid ve serbest aminoasitlerin insulinojenik etkilerinin yanı-

sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de rolü olduğu düşünölmektedir⁽¹⁰⁾. İnsülin fetusta "growth promoting factor" olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini artırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini sağlamaktadır.

Plasental ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-peptid düzeyi ile macrosomia arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir^(11,12). DAB'nde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun macrosomia da etkisi olmadığı belirtilmektedir. DAB'nde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir⁽⁸⁾. Hiperinsulinemi macrosomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diabetin olduğuça iyi kontrol edilmesine karşın DAB'nin yüksek oranda (% 30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı macrosomianın gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır^(1,3).

Yenidoğan bebeklerde klinik bulgular-metabolik bozukluklar

DAB iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünömlüdür. Kulaklarda kıllanma (hipertrikosis) sık görülür. İntrauterin gelişme geriliği, vasküler komplikasyonlu diabet durumunda saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığında başı küçük görülür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Hepato-

megalinin nedeni, hematopoietik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanmasıdır. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Miyokarda yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır⁽⁴⁾. Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, sefal hematoma ve intrakranial kanama gibi doğum travmaları normal bebeklerden daha fazla görülür^(1,12). Sezaryenle doğanlarda bu riskler kaybolmaktadır.

Respiratuvar distres: DAB'nde solunum güçlüğü % 40-50 oranında görülür. İlk saatlerde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi (wet lung disease), doğum travmayı gerçekleştirilmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Travmayla oluşan noradrelin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorpsiyonunun gecikmesi neden olarak gösterilmektedir. En önemli hastalık ise "respiratuvar distres sendromu" (RDS)'dur. Benzer gebelik yaşında doğan normal bebeklerden 5-6 kat fazla görülür.

Esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezaryenle doğum RDS gelişimini kolaylaştırır. Vasküler bozukluk olmayan DAB'nde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonu hızlanmakta ve sürfaktan yapımı artmaktadır^(3,4,6). Amnios sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/sfingomyelin (L/S) indeksi DAB için her zaman güvenilir değildir. % 20 yalancı pozitiflik mevcuttur. Zira diabetli gebelerde görülen polihidramnios ve fetal sık solumadan dolayı lesitin amnios sıvısına karışmaktadır. Bu nedenle fosfatidilgliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Bazı DAB'nde L/S oranı 3'den fazla olduğu halde PG'un yeterli ölçüde bulunmadığı gösterilmiştir. Sürfaktan yapısı ve kompozisyon bozukluklarının ve "surfactant associated protein" (SP-A gibi) lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir⁽¹⁾.

Kardiyolojik bulgular: DAB'nde hipertrofik miyokarda bağlı kardiyomegali (hipertrofik kardiyomiyo¹pati) % 50, konjestif kalp yetmezliği ise % 5-17 oranında görülür. % 40 olguda elektrokardiyografide tek veya biventriküler hipertrofi, dal blokları gözlemlenir. Ekokardiyogramda başta simetrik septal hipertrofi olmak üzere, ventrikül duvar kalınlaşması ve ventrikül çıkım darlığı görülebilir. Kalpteki hipertrofik değişiklikler 2-12 ay içerisinde düzelme gösterir. Kardiyak tutulum derecesi maternal diyabet kontrolü ve fetoneonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiyak belirtiler korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları ilk 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır^(13,14).

Konjenital anomaliler: Perinatal mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. Annedeki diyabetin kontrolüne karşın bebekte malformasyon görülme sıklığında henüz önemli bir azalma görülmemektedir. Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerinde daha fazla saptanmıştır. Görülme sıklığı % 6.4 olup normalden 2-4 kat daha fazladır⁽⁴⁾. Başlıca anomaliler şunlardır:

- Kardiyak anomaliler; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damar traspozisyonu, aort koarktasyonu.
- Gastrointestinal anomaliler; anorektal atrezi, küçük sol kolon, duodenal atrezi, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.
- Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprosensefali, meningomyeloel.
- Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, ureteral duplikasyon, genital agenezi.
- İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebra.

Diabetik embriyopatinin nedeni; kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar, maternal diyabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörlerin önemli rolü bulunmamaktadır. Zira diabetli babaların bebeklerinde sıklık artmamıştır. Konjenital anomalilerin organogenesis esnasında diabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu düşünülmektedir^(15,16). Bazılarına göre, maternal hipergli-semi intrasellüler askorbid asit düzeyini azaltırken, ekstrasellüler dehidroksiaskorbat düzeyini artırır-

maktadır. Azalan hücre içi askorbat heksosmonofosfat şant aktivitesini azaltmakta ve böylece DNA sentezi bozulmaktadır. Bu da mitozun durmasına neden olmakta ve hücre bölünmesi engellenmektedir⁽¹⁰⁾. Ancak hipergliseminin tek başına teratojenik etkisi kesinlik kazanmamıştır. İnsülinin ise teratojenik olmadığı bilinmektedir. Zira erken gebelikte plasenta insüline geçişten değilken, fetusta on haftadan önce beta hücreleri görülmemektedir. Deneysel çalışmalarda hiperketoneminin "somatomedin inhibiting factor" düzeyini arttırdığı ve nöroektodermal miyoinositol konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Son zamanlardaki insülin analogu olan "relaxin" sekresyonundaki bozuklukların potansiyel teratojenik etkisi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli hipogliseminin deneysel hayvan çalışmalarında embriyotoksik olabileceği belirtilmektedir^(1,17,18).

Hematolojik bulgular: "Serumda glikozu hemoglobinler (HbA1c ve HbF1) artmıştır. İnsülinin gen ekspresyonunu etkilemesine bağlı olarak gamma globulinden beta globuline geçiş gecikmiştir. HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır. Widness DAB'nda plazma eritropoietinin arttığını ve insülin düzeyi ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Penine ise doku kültüründe insülinin direkt etkisi ile eritroid progenitörlerinin uyarıldığını göstermiştir. Artan eritropoietin % 20-40 olguda polistemi ve hipervizkoziteye neden olmaktadır. Ekstramedüller hematopoiezis gözlemlenir. Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGİ2 azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık görülmektedir^(1,3). DAB'nde indirekt hiperbilirubinemi oldukça sık saptanmaktadır (% 20-30). Hemoliz, artmış eritropoiezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının yanısıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukokortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmeleri, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması ve anneden geçen nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağlı sefal hematoma indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır^(2,4,19).

Hipokalsemi-hipomagnezemi: Yenidoğanda serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl'nin altında bulunması ise hipomagnezemi olarak değerlendirilmektedir. Hipokalsemi, gebelik yaşı ve maternal diabet kontrol derecesine bağlı olarak değişmektedir. % 15-30 oranında görülür ve sıklıkta birinci günün sonunda ortaya çıkar, genellikle belirti vermez. Hipomagnezemi ise % 30 olguda gözlenir, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte olabilir. Diabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun bebekte fonksiyonel hipoparatrodiye yolaçtığı ve buna bağlı olarak hipokalseminin geliştiği ileri sürülmektedir. Gestasyonel diabette parathormonun azaldığı gösterilmiştir. Hipomagnezeminin ise direkt olarak parathormonunu süprese ettiği saptanmıştır. Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen hücre yıkımının yolaçtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir. Foton absorpsiyometrisi ile DAB'nde kemik mineral içeriğinin azaldığı gösterilmiştir^(23,20,21).

Hipoglisemi: DAB'nde en sık görülen ve en önemli metabolik bozukluktur. Doğumdan sonraki ilk 72 saatte kan glukozunun prematürlerde 20 mg/dl'nin term bebeklerde 30 mg/dl'nin, 72 saatten sonra 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak değerlendirilmektedir. Bazıları ise, term bebeklerde glukoz düzeyinin <35 mg/dl (1.9 mmol/L), preterm bebekler için <25 mg/dl (<1.4 mmol/L) olmasını hipoglisemi olarak kabul etmektedir⁽¹⁾. Hipoglisemi % 40-50 olguda görülür. Ancak semptomatik bebek sayısı, uzamış ağır hipoglisemi ve geç dönem hipoglisemisi azdır. Genellikle postnatal ilk dört saat içinde olmakta ve büyük ölçüde spontan düzelmektedir. Başlıca hipoglisemi belirtileri, tremor, apne, laterji, emme güçlüğü, hipotoni, hipotermi, tiz ağlama, siyanoz ve konvülsiyondur. Görülme sıklığı, maternal glukoz kontrolüne, diabet süre ve şiddetine, kordon kanında glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir. Neonatal hipoglisemide doğum sırasındaki maternal kan glukoz düzeyi de etkili olmaktadır. Nedeni, maternal glukoz desteğinden yoksun bebekte saptanan hiperinsülinizmdir. Henüz antiinsülin hormonları devreye girmemiştir, postnatal 2-4 saatlerde artması gereken glukagon düzeyi düşüktür. Serum noradrenalin düzeylerinde artış gözlenirken, kortikosteroid düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Bu hormonların hipogliseminin kontregülasyonunda etkisiz

kaldığı düşünülmektedir. Karaciğerden glukoz oluşumu azalmıştır. Hiperinsülinemiye bağlı olarak serbest immunoreaktif insülin düzeyi on kat, C-peptid immüno-raktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, D-beta hid-roksi bütirat; gliserol ve hepatik glukoz yapım oranında azalması, eksojen verilen intravenöz glukoz düzeylerinin hızlı düşüşü, hiperinsülineminin indirekt bulgularını oluşturur. Hipogliseminin her hastada belirtiyeye yol açmamasının nedeni belli değildir. Beyninde enerji için keton cisimlerin kullanılmasının ve artan glikojenin medulla ve spinal korda yayılarak santral sinir sistemine enerji kaynağının oluşturmasının bebeklerde daha çok asemptomatik seyir göstermesine yol açtığı düşünülmektedir^(1,4,7).

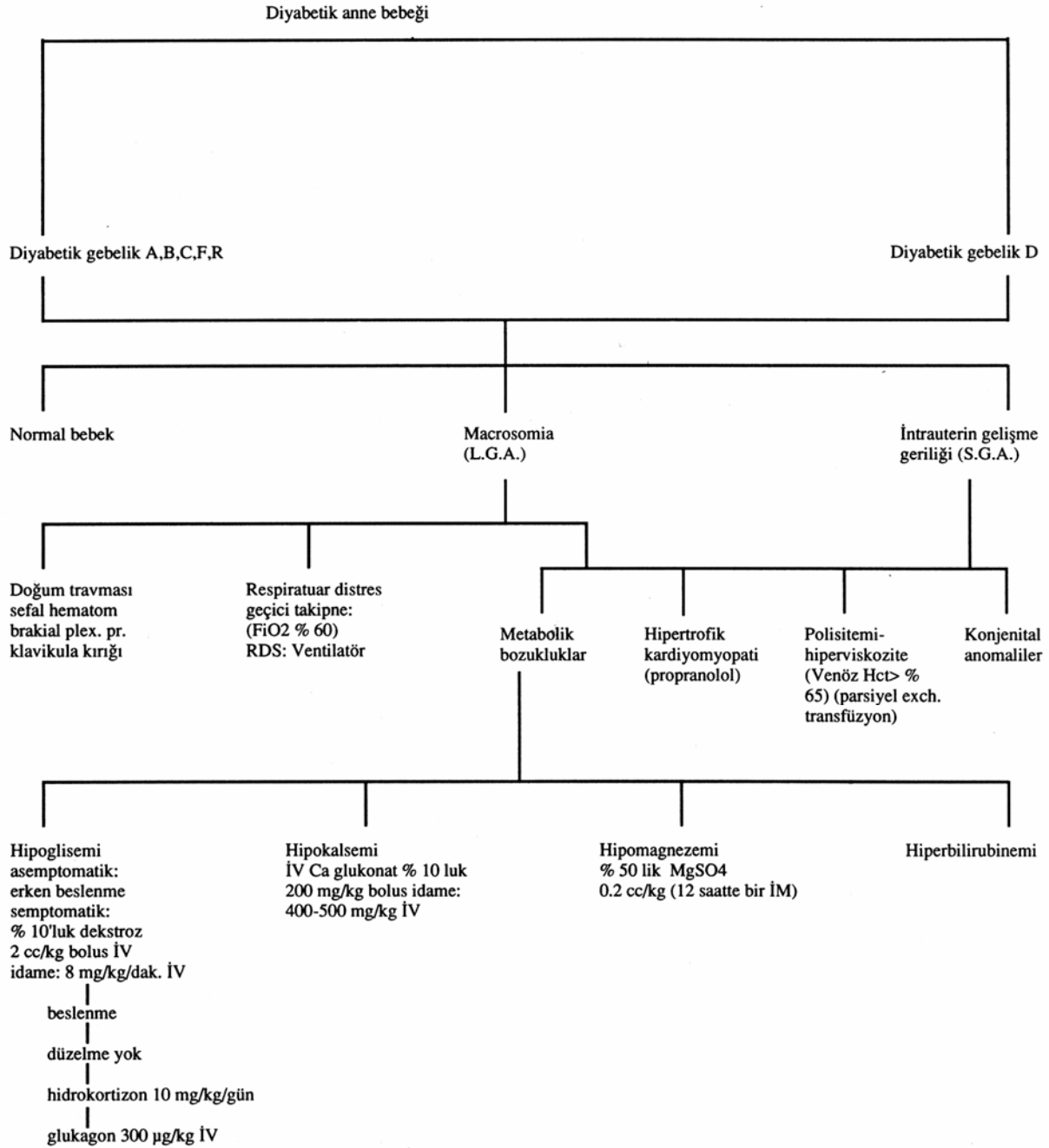
Diabetik anne bebeğine yaklaşım

DAB'ne bağlı perinatal mortalite ve morbiditesinin azaltılabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik sırasında diyet ve insülin dozlarının düzenlenmesi ketozisten kaçınılması, gerekirse diabet kontrolü için uzun süre hastanede izleme alınması gerekmektedir⁽²²⁾. Doğum zamanını saptamak önemlidir. Eğer anne ve bebek yönünden sakıncası yoksa termde doğum zamanı seçilmelidir. En uygun zaman 37-38. gebelik haftalarıdır. LGA'lı bebekler için sezaryen en uygun doğum şeklidir. Doğum öncesi ve sırasında yenidoğan uzmanı ile işbirliği sağlanmalı ve doğumda resusitasyon şartlarının oluşturulması gerekmektedir⁽¹⁾. Doğum travayı gerçekleşmeden yapılan sezaryenle doğan DAB'nde daha sık gözlenen yenidoğanın geçici takipnesi, ilk saatlerde RDS ile ayırıcı tanıda karıştırılırsa da, daha çok termde bebeklerde görülmesi, akciğer havalanmasının olması, hipoksi (pO₂) ve hiperkarbinin (pCO₂) ağır olmaması, küvoz içi veya başlıkla (hood) % 60 konsantrasyonu geçmeyen oksijen gereksinimi (FiO₂ <% 60) ve ilk üç günde giderek düzelmesi ile tanı kolaylıkla konulur. Solunum zorluğu gösteren DAB doğum sonrası uygun ısıdaki kuvöze alınmalı, nemlendirilmiş oksijen verilmeli, solunum sayısı, nabız ve tansiyonu yakından izlenmeli, kan gazları alınmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Giderek şiddetlenen inleme, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, hipotansiyon, akciğerlerde havalanma yetersizliği, akciğer grafisinde havalanma fazlalığı retikülogranüler veya buzlu cam görünümü, % 60-100 konsantrasyonda oksijen verilmesine karşın asidoz (pH<7.2), hipoksi (pO₂ <40

mmHg), hiperkapni (pCO₂ > 55 mmHg) durumunda RDS tanısı ile ventilator uygulanmasına geçilmelidir^(1,2,3,4).

DAB'nde hipoglisemi çoğunlukla asemptomatik olup, doğum sonrası ilk saatlerde ortaya çıkar. Kan şekeri doğum sonrası, 30. dakika, 1-2-4 ve 6. saatlerde bakılmalıdır. Test stripleri DAB'nde artmış eritrosit volümü nedeniyle kan glukoz düzeyini düşük göstermesine karşın plazma glukoz düzeyi normal bulunabilir. Bu nedenle özellikle polistemik bebeklerde plazma glukoz düzeyi dikkate alınmalıdır. Geçici asemptomatik hipoglisemi doğum sonrası erken (1-2 saatlerde) beslenme ile çoğu kez düzelmektedir. 10 ml/kg anne sütü kan glukoz düzeyini 1 mmol/L arttırmaktadır. Semptomlu veya beslenmeye rağmen kan şekeri çok düşük olan bebeklere önce % 10'luk dekstroz 200 mg/kg (2 ml/kg) intravenöz (İV) bolus verilmeli (bir dakikanın üzerinde), daha sonra infüzyona geçilmelidir. İnfüzyon hızı 6-8 mg/kg/dk olmalıdır. % 25-50'lik dekstroz solüsyonları rebound hipoglisemiye yol açtığından verilmemelidir. Erken beslenme İV sıvı gereksinim süresini ve hipoglisemi derecesini azaltmaktadır. Eğer hipoglisemi % 10'luk dekstrozun 12 mg/kg/dk. verilmesine karşın devam ediyorsa hidrokortizon 10 mg/kg/gün (2 dozda İV) verilmelidir. Ayrıca glucagon 300 pgr/kg (IV) verilebilir ve gerekirse aynı doz birkaç saat sonra tekrarlanabilir. Glucagonun "rebound" etkisi unutulmamalıdır. SGA'lı bebeklerde ise glikojen deposu az olduğundan etkisi azalmaktadır. Epinefrin antiinsülin ve glikojenolitik aktiviteye sahip olmasına karşın taşikardi ve laktik asidoza neden olduğundan kullanılmamaktadır. Kontrol altına alınan hipoglisemili bebeklerde tekrarlayan hipoglisemi görülebileğinden İV infüzyon ani kesilmemelidir. Kan glukoz düzeyi en az 12 saat 70 mg/dl'nin üzerinde stabil ise, beslenme artırılırken dekstrozlu sıvı her 24 saatte bir 2 mg/kg azaltılarak kesilmelidir^(1,6).

Hipokalsemili olgularda % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu (1 ml'sinde 9 mg elementer, 99 mg birleşik kalsiyum vardır) 200 mg/kg yan yarıya sulandırılarak yavaş verilir. Hızlı verilmesi bradikardiye neden olur. Gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır veya idame tedavisi olarak 400-500 mg/kg/gün infüzyon şeklinde verilir. Hipomagnezemi de % 50'lik MgSO₄ 0.2 cc/kg (günde iki kez İM) uygulanır^(4,6). Polisitemi-hiperviskoziteli DAB'nde venöz hema-



Şekil 1. Diyabetik anne bebeğinde görülen klinik bulgular ve neonatal yaklaşım

tokrit % 65'in üzerinde ise plazma, serum fizyolojik ve-ya albumin solüsyonu ile parsiyel exchange transfüzyon uygulanmalıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde beta blokerler (örn. propranolol) verilir. Dijital ve diğer inotropik ajanlar ventrikül çıkım darlığını arttırdıklarından kontrendikedir ⁽¹⁹⁾. Şekilde DAB'nde görülen klinik bulgular ve yaklaşımlar görülmektedir (Şekil 1).

Prognoz: Konjenital anomalilere bağlı postnatal dönemde mortalite artmaktadır. Hipoglisemi çoğu kez düzelirken, 20 yaş civarında insüline bağlı diabet riski diabetli olmayan anne bebeklerine göre 7 kat artmakta (% 0.5-11), anormal glukoz torelans testi ise % 8-27 oranında saptanmaktadır. Eğer baba diabetli ise risk üç kat artar. Neonatal macrosomianın ileride obesiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Men-

tal gerilik görölme sıklığı normal popölasyonla aynı olmasının karşın, serebral palsy, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir. Anne yaşı ve diyabetin kontrolü, maternal ketozis, vasküler komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, prematürelilik ve perinatal olaylar bebeğin ilerdeki nörolojik durumunu etkileyen başlıca etmenlerdir (23,24).

Gebelikte dikkatli medikal ve obstetrik bakım ve uygun neonatal yaklaşım ile DAB'nde görülebilecek çoğu komplikasyonları önlemek, normal bir bebek ağırlığı ve postnatal metabolik adaptasyonu sağlamak olasıdır. Çoğu merkezlerde perinatolojistler mümkünse gebelik esnasında tüm kadınların diyabet yönünden taranmasını, hiç olmazsa aşın kilo alımı, evvelce iri veya ölü bebek doğum öyküsü, pozitif aile öyküsü ve 25 yaş üstü tüm gebelerde bu taramanın yapılması gerektiği konusunda uzlaşmış görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Green AA, Solte'sz G:** The infant of a diabetic mother: In: Textbook of Neonatology. Robertson NCR (ed). Churchill Livingstone p. 333-38,1992.
2. **Cowett RM, Schwartz R:** The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 29:11213-2,1982.
3. **Pildes RS:** Infants of diabetic mothers. In: Neonatology, Pathophysiology and management of the newborn. Avery GB (ed). Philadelphia, Lippincott and Co 332-36,1987A.
4. **Ballard RA:** Diabetes mellitus. In: Diseases of the newborn. Taesch HW, Ballard RA, Avery ME (eds.) W.B. Saunders Company, Philadelphia p. 66 71-1991.
5. **Weingold AB:** Diabetes in pregnancy. In: Given JR (ed). Endocrinology of pregnancy. Chicago, Year book medical publishers 1981.
6. **Koroners SB, Ellzey HSB:** Neonatal Decision Making. B.C. Decker. Am Impirint of Mosby Year Book Inc p. 8-9,1993.
7. **Hollingsworth AR:** Endocrin and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol* 10:593-98,1983.
8. **Widness JA, Schwartz HC, Thompson E, et al:** Hemoglobin A1c in diabetic pregnancy. An indication of glucose control and fetal size. *BR J Obstet Gynecol* 85:812-19,1978.
9. **Pederson O-Beck-Nielsen H, Klebe JC:** Insulin receptors in the pregnant diabetic and her newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1160-66,1980.
10. **Cowett RR:** Hypoglisemia and hyperglisemia in the newborn. In: Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA, Fox WW (eds). W. Saunders Company. Philadelphia 440-44,1992.
11. **Block MB, Pildes RS-Mossabhov NA, et al:** C-peptide immunoreactivity (CRP): A new method for studying infants of insulin-treated diabetic mothers. *Pediatrics* 53:923-28.
12. **Brans YW, Huff RW, Shannon BL, et al:** Maternal diabetes and neonatal macrosomia. Postpartum maternal HbA1c levels and neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 70:576-81,1982.
13. **Roller MD, Kaplan S:** Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers, an update. *Am J Perinatol* 5:353-58, 1988.
14. **Breitwieser JA, Mayer RA, Sperling MA, et al:** Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 96:535-41.
15. **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* 85:1-7, 1990.
16. **Mills JL, Knoop RH, Simpson JL, et al:** Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *New Engl J Med* 318:671-76,1988.
17. **Edwards JRG, Newall DR:** Relaxin as an aetioloical factor in diabetic embryopathy. *Lancet* 1428-30, 1988.
18. **Cousins L:** Congenital anomalies among IDM. *Am J Obstet Gynecol* 147:333-36,1983.
19. **Mimouni F, TSang RC, Herta Berg VS, Miodovnik M:** Polycythemia, hypomagnesemia and a hypoglcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 140:798-800, 1986.
20. **Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner M, et al:** Calcium metabolism in diabetic mothers, fetus and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 145:1010-15, 1983.
21. **Kuhlc Anderson GE, Hertel J, Mølsted-Pedersen L:** Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. *Acta Paediatr Scand* 71:19-25,1982.
22. **Spellacy WN:** Evaluation and management of diabetes in pregnancy. *Adv Clin Obstet Gynecol* 2:34-38,1984.
23. **Riley WJ, Maclaren NK, Silverstein JH:** The predictability of insulin-dependent diabetes mellitus. *Adv Paediatr* 35:167-73, 1988.
24. **Persson B, Geniz J, Moller E:** Follow up of children of insulin dependent (Type 1) and gestational diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 6:778-82,1984.