

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 kolaylaştırıcı 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 göster-

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 diyabetin, 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 diyabet 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 tespit 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 fetus 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 kadınların 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 vaso-kontriksiyona, 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, sınıtyal 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 induksiyon 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.