

# 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 <sup>(1)</sup>. 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 <sup>(3,4,5)</sup>. Non-diabetiklere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon insidansındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diabette <sup>(6)</sup> ise anomali sıklığı normal popülasyondan bir ayrıcalık göstermemektedir <sup>(7)</sup>. 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 <sup>(8)</sup>. Hayvan modellerinde hiperglisemi, hipoglisemi ve hiperketoneminin organogeneze majör yapısal defektleri oluşturabilecekleri gösterilmiştir <sup>(9,10,11)</sup>. Mills ve arkadaşları postkonsep-

siyonel ilk 6 haftada hiperglisemik ortamın önemli rolünden söz etmektedirler <sup>(12)</sup>. Bu yönde birinci trimester glikolize hemoglobin düzeyleri ile korele çalışmalar bulunmaktadır <sup>(4,13,14)</sup>. Hipergliseminin daha çok iskelet ve nöral defektler ile ilişkili olduğu embryo-kültür yöntemleri ile gösterilmiştir <sup>(15)</sup>. 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 <sup>(16)</sup>. Hiperglisemi, sorbitol artışı sonucunda myo-inositol düzeylerinin azalması ile kompetisyona girerek myo-inositolün intrasellüler azalışına sebep olmaktadır <sup>(17)</sup>. 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 <sup>(18)</sup>.

### Hipoglisemi

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

### 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 <sup>(21)</sup>. 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 defekt (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<sup>(22)</sup>. İnsan çalışmalarında ise bu gözlemler teyit edilmemiştir. Benzer şekilde genetik yakınlık teorisi de tartışılmış fakat hayvan deneylerinin aksine insanlarda tatmin edici sonuçlara ulaşılamamıştır<sup>(23)</sup>.

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**

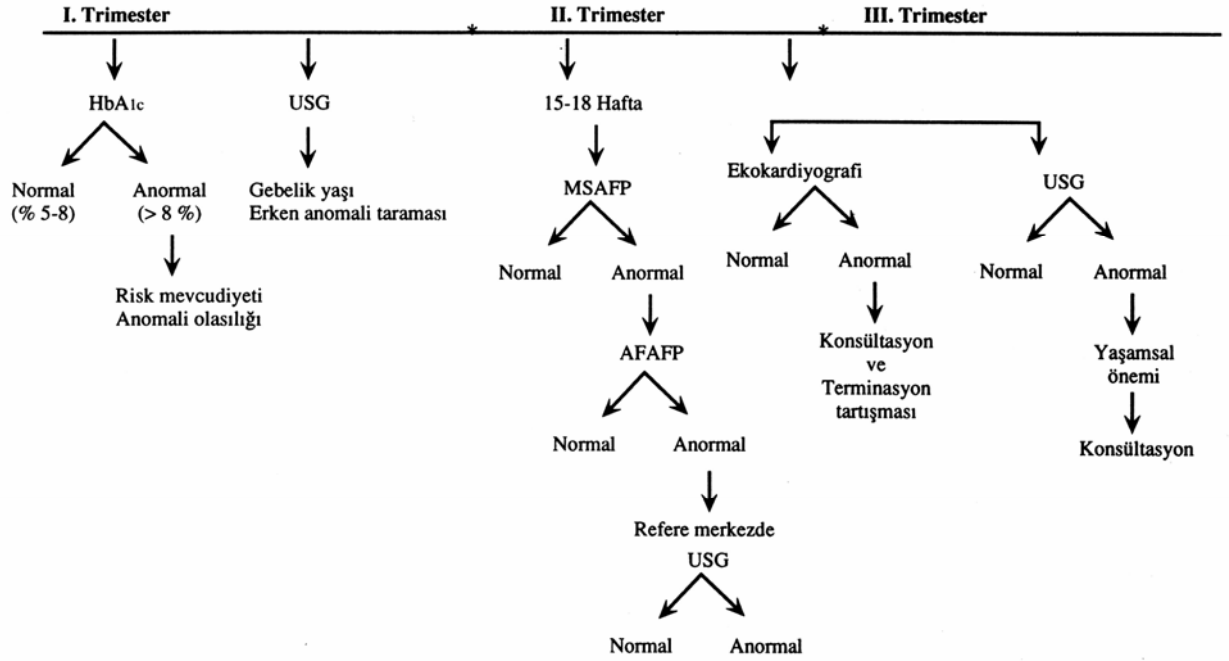
Normal popülasyonda 1-2/1000 sıklığında görülebi-

len nöral tüp defektleri diabetik gebeliklerde 19.5/1000 insidansma sıçramaktadır<sup>(24)</sup>. 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<sup>(25)</sup>.

Kudal regresyon sendromu veya fokomelik diabetik embriopati ender görülür; ancak maternal diabette en tipik ve sık gözlenen bir lezyondur<sup>(26)</sup>. Genel popülasyondan 200 misli bir katlanma ile diabetik gebeliklerde % 0.2-0.5 sıklığında bulunmaktadır<sup>(12)</sup>. Dördüncü gebelik haftasından önce embryoda mezodermin midposterior aksındaki bir defekten 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<sup>(27)</sup>.

Mikrosefali de diabetik gebeliklerde artmış oranda



Şekil 1: Diyabetik embriyopatiye tanısıl yaklaşım.

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

### Kardiak Anomaliler

Diabetik gebeliklerde en sık karşılaşılan fetal anomalilerdir. Genel popülasyondan beş kat daha sık olarak sıklık % 4 olarak verilmektedir<sup>(28)</sup>. Ancak çalışılan popülasyon ve metabolik kontrol değişkenliği bu oranı çeşitli serilerde farklılandırmaktadır<sup>(29)</sup>. 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<sup>(30)</sup>. Hidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sık ilişkili (% 45) olarak bildirilmiştir<sup>(31)</sup>.

### 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<sup>(32)</sup>.

### Prenatal Tanı

Alfa-fetoprotein, glikolize hemoglobin (HB<sub>1c</sub>) ve ultrasonografi fetal anomalilerin değerlendirilmesinde üç önemli yöntem olup birlikte kullanılmaları yararlılığı arttırmaktadır.

HbA<sub>1c</sub>, glisemik kontrolün retrospektif bir değerlendirilmesidir.

dirilmesi olarak algılandığında, konjenital anomali varlığı hakkında şüphe duyulmasını sağlayabilir. % 8.5 üzerindeki düzeylerinde % 22.4 anomali sıklığı bildirilmiştir<sup>(33)</sup>. 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<sup>(34)</sup>. 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 tanısal yaklaşım önerileri verilmiştir.

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

### 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<sup>(36,37)</sup>. İlk trimester iyi kontrollü vakalarda % 7'lere çekilirken, kontrol edilememiş vakalarda düşük hızı % 40'lı rakamlara çıkabilmektedir<sup>(38)</sup>.

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<sup>(39)</sup>. 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<sup>(40)</sup>. Hipergliseminin yanısıra başka metabolik sorunlar, özellikle hipomagnezemi spontan abortus ve hatta konjenital malformasyonlar için işaret edilmektedir<sup>(41)</sup>.

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: Lack 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 cells 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.