

GEBELİK VE DİABET

Özer AÇBAY*

Gebelerin ortalama %4'ünde diabet bulunmaktadır. Bunların ortalama %90'ı ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanı konulan "gestasyonel diabet" (GDM), geri kalan %10'u ise gebelik öncesi bilinen Tip 1 veya Tip 2 diyabeti olan olguların gebeliklerinde söz konusu olan "pregestasyonel diabet" (PGDM) dir.

Gerek PGDM ve gerekse GDM iyi takip ve tedavi edilmez ise anne ve fetus için ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. PGDM li olgularda gebelik öncesi iyi bir kontrol sağlanarak optimum şartlarda gebeliğin oluşmasına izin verilmesi ve gebelik boyunca uygun insülin tedavisi ile, GDM'un ise zamanında tanınması, uygun diyet ve gerektiğinde medikal tedavi ile sıkı glisemik kontrolün sağlanması oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmektedir.

Gebelikte glikoz metabolizmasında önemli değişimler olmaktadır. Birinci trimester ve 2. trimesterin erken dönemlerinde maternal yüksek östrojen düzeyi nedeni ile insülin duyarlılığı artar. Buna bağlı olarak gebe olmayanlara kıyasla açlık ve postprandial glikoz düzeyleri daha düşük olma eğilimindedir. Hatta PGDM' lu olgularda kullanılmakta olan insülin dozlarının azaltılması mümkün olabilir. Buna karşın 2. trimesterin geç dönemi ve 3. trimesterde giderek artan özellikle kas dokusunda belirgin bir insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde insülin duyarlılığında ortalama %50'lik bir azalma söz konusudur. İnsülin direncinin ortaya çıkmasında etkili olan faktörlerin başında plasental laktojen ve plasental büyüme hormonu varyantı gelmektedir. Ayrıca gebelikte birlikte kan kortizol, östrojen, progesteron ve prolaktin hormon seviyelerindeki artışlar da insülin direncinin gelişimine katkıda bulunur (1). Özellikle birinci trimesterden sonraki iştah artışı, alınan kalorinin ve sonuçta kilo artışının da insülin direnci gelişimine katkısı olmaktadır. Bu faktörlerin etkisi ile gelişen insülin direnci nütrientlerin maternal kullanımını kısıtlayarak gelişmekte olan fetusa geçmesini kolaylaştırmakta ve böylece fetusun giderek artan nütrient ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olmaktadır. Annede ortaya çıkan bu fizyolojik insülin direnci maternal insülin salınımının ortalama 2 kat artırılması ile sağlanan hiperinsülinemi ile

kompanse edildiğinden normal gebelikte kan glikoz düzeylerinde bir anormallik ortaya çıkmaz (2). Eğer insülin direncinin gerektirdiği insülin salınımı artışı gerçekleştirilemez ise gestasyonel diabet ortaya çıkmaktadır. GDM lu olgularda özellikle ilk faz insülin yanıtı azalmıştır. Bu azalma normal gebelerdeki ilk faz insülin yanıtının ortalama %25'inin altına inecek düzeylerde (2). İkinci faz insülin salınımı azalması ise daha hafif düzeydedir.

Gebelikte açlıkta iki önemli metabolik değişim gözlenmektedir. Bunlardan ilki nütrientlerin fetoplasental geçişlerinin artması nedeniyle karaciğere (KC)'e gelen glikoneogenetik prekürsörlerin azalmasına bağlı olarak açlıkta kan glikoz düzeyinde düşme eğilimidir. Bu durum gebelikte açlık ve postprandial glikoz seviyeleri arasındaki farkın açılmasına da neden olmaktadır. Açlıkta gördüğümüz diğer önemli metabolik değişiklik ise plasental hormonların lipolizi artırarak kanda serbest yağ asidi artışı ve bunların KC de keton maddelerine dönüşümünün hızlanmasıdır.

Özet olarak gebelikte karbonhidrat metabolizmasında paradoksal bir değişim gözlenmektedir: yemekden sonra özellikle kas dokusu düzeyindeki insülin direnci nedeniyle hiperglisemi eğilimi ve kompensatuar hiperinsülinemi nedeni ile lipid depolanması, açlıkta ise hipoglisemi eğilimi ve artmış lipoliz ve ketogenez eğilimi. Bu değişiklikler hem anne ve hem de fetusun yeterli nütrient gereksinimini en kolay elde edebileceği metabolik koşulları sağlamaktadır.

Glikoz molekülleri plasentadan enerji gerektirmeyen bir transport olan kolaylaştırılmış diffüzyon ile geçerek anneden fetusa ulaşmaktadır ve fetal glikoz düzeyi eş zamanlı maternal glikoz düzeyinden 20-40 mg/dL daha düşükdür. Maternal insülin ve kan glikoz düzeyini etkileyen diğer hormonlar ise plasentadan geçemez. Fetal glikoz metabolizması fetusun kendi pankreasından salgılanan insülin ile düzenlenir. Bu nedenle iyi kontrol edilmemiş diabetik bir annede fetusa kolaylıkla geçen aşırı glikoz fetal insülin salınımını artırarak fetal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Fetal hiperinsülinemi başta makrosomi (doğum ağırlığının 4000 gr'dan fazla olması) olmak üzere, neonatal hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hi-

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı

pomagnesemi, hipertrofik kardiyomyopati ve akciğer matürasyonunun geçikmesi nedeniyle ortaya çıkan sıkıntılı solunum sendromu ve tüm bunların neden olabileceği perinatal morbidite ve mortalite artışının (ortalama 2-4 kat) ana patogenetik faktörü olmaktadır (3).

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Patogenez ve Tanı:

Gestasyonel diabetli (GDM) olgularda normal gebelere göre insülin direncinin daha şiddetli olduğu ve kompensatuar insülin salınımı artışının özellikle ilk faz insülin yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. Bu patogenetik faktörler Tip 2 diabet ile aynıdır (insülin direnci + insülin salınım bozukluğu) (4). Ancak insülin direncinin nedeni Tip 2 diabette çoğu kez obezite iken GDM da gebelik sürecinde kanda artan kontrinsülinler hormonlardır. GDM'un gebelik sürecindeki fizyolojik insülin direnci nedeni ile manifeste olan Tip 2 diabet olduğu söylenebilir. GDM'lu olgularda doğumdan sonraki 10 yıl içerisinde Tip 2 diabet gelişme riski % 35-60 dır (5).

Obezite, daha önceki gebeliklerinde GDM ortaya çıkmış olması, 4000 gr. üzerinde doğum yapmış olmak, ailede diabet anamnezi ve polikistik over sendromu (PCOS) bulunması GDM gelişimi için risk faktörleridir (6). GDM gelişimi için yüksek riskli olgularda gebelik öncesi glisemi tayinleri ve gerekir ise OGTT ile glikoz metabolizmasının incelenmesi gerekmektedir. Gebelik öncesi gizli kalmış bozulmuş glikoz intoleransı veya diabet olduğu saptanır ise uygun diyet ve/veya ilaç tedavisi ile glikoz metabolizması düzeltildikten sonra optimum şartlarda gebelik oluşmasına izin verilmelidir. GDM gelişimi için düşük risk grubu dışında kalan diğer tüm olguların gebeliğin 24-28. haftaları arasında taramadan geçirilmesi gereklidir. Aşağıdaki kriterlerin tümünü taşıyan olgular GDM gelişimi için düşük risklidir ve gebelikte tarama testleri uygulanmasına gerek görülmemektedir:

- 25 yaşından küçük olmak
 - Gebelik öncesi normal kiloda olmak
 - Diabetin sık görüldüğü etnik gruba mensup olmamak
 - Birinci derece yakınlarında diabet bulunmaması
 - Glikoz intoleransı anamnezi olmaması
 - Daha önce sorunlu gebelik anamnezi bulunmaması
- GDM taraması için 2 farklı yaklaşım uygulanabilir. Bunlardan ilkinde doğrudan tanısal 100 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır. Test öncesi en az 3 gün serbest diyet (>150 gr karbonhidrat/gün) uygulanır ve fizik aktivite kısıtlaması yapılmaz. Test, gece boyunca en az 8-14 saat aç kalınmasını takiben sabah açlığında yapılır. Olgu test süresince oturur pozisyonda olmalı ve sigara içmemelidir (7).

İkinci yaklaşım ise 50 gr oral glikoz ile yapılan tarama testidir. Bu testte 50 gr glikoz verilmesini takiben 1.saat-

te bakılan plazma glikoz düzeyinin 130 mg/dL ve üzerinde olması durumunda 100 gr glikoz ile tanısal OGTT uygulanması gerekecektir (Tablo 1).

Tablo 1. Gestasyonel Diabetin Tarama ve Tanısı

Tarama testi		
50 gr oral glikoz sonrası		
1.saat venöz plazma glikoz düzeyi		GDM saptama duyarlılığı
≥ 130 mg/dL (7.2 mmol/L)		90%
≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)		80%
100 gr glikoz ile tanısal OGTT de normal venöz plazma glikoz düzeyleri		
	mg/dL	mmol/L
Açlık	≤95	≤5.3
1. saat	≤180	≤10.0
2. saat	≤155	≤8.6
3. saat	≤140	≤7.8

GDM tanısı için 2 veya daha fazla değerin belirtilen düzeylerin üzerinde olması gereklidir.

50 gr glikoz ile tarama testi günün herhangi bir saatinde ve yemek zamanından bağımsız olarak yapılabilir ve 1. saat venöz plazma değeri 140 mg/dL ve üzerinde ise %80 duyarlılık, 130 mg/dL ve üzerinde ise %90 duyarlılık ile GDM'un saptanmasında yardımcı olmaktadır. Testin yüksek duyarlılığı nedeni ile test değeri normal çıkan (<130 mg/dL) olguların GDM olmadıkları kabul edilir ve bir başka test uygulanmasına gerek yoktur (7). Buna karşın testin özgüllüğü nisbeten düşüktür: 140 mg/dL ve üzeri için %78, 130 mg/dL ve üzeri için %87. Bu nedenle 1. saat venöz plazma değeri 130 mg/dL ve üzerindeki olgularda 100 gr glikoz ile tanısal OGTT uygulanması gereklidir (7).

GDM için yüksek riskli olgularda tarama testi yapmadan doğrudan 100 gr tanısal OGTT testi yapılması, orta dereceli riskli olgularda ise önce 50 gr glikoz ile tarama testi ve bunun sonucuna göre gerekir ise 100 gr glikoz ile tanısal OGTT yapılması en doğru yaklaşımdır.

Metabolik hedefler, Tedavi ve Takip:

GDM da tedavinin ana hedefi glisemi düzeylerini normal değerlere en yakın düzeylerde tutabilmektir. Amerikan Diabet Derneğinin önerisi kapiller tam kanda açlık glikozunun 95 mg/dL (5.3 mmol/L), 1.saat postprandial glikoz düzeyinin 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ve 2.saat postprandial glikoz düzeyinin 120 mg/dL (6.7 mmol/L) altında tutulmasıdır (8). Glikoz düzeylerinin bu limitler altında tutulması durumunda makrosomi sıklığı %11'in altında olmaktadır. Bu genel olarak uygun bir hedef olarak kabul edilmektedir. Tedavi edilmeyen GDM lu olgularda ise makrosomi sıklığı %40'a kadar çıkabilir (9,10). Gebelikte normal glisemi değerlerinin ne olduğu konusu her ne kadar

hala tartışma konusu ise de son yıllarda yapılan bazı çalışmalar hedef glisemilere ve glisemi tayini zamanına yönelik yeni bilgiler sağlamıştır. Yögev ve ark'ın yaptığı çalışmalarda normal sağlıklı gebelerde postprandial glikoz pikinin ortalama 70.dk da ve 110 mg/dL olduğu (Tablo 2), diabetik gebelerde ise postprandial glikoz pikinin ortalama 90.dk da olduğu gösterilmiştir (9,11). Buna göre diabetik gebelerde postprandial glikoz ölçümünün 90.dk da yapılması ve bu değer 110 mg/dL altında tutulmasının daha uygun olacağı görülmektedir (9). Ortalama kapiller kan glikoz düzeylerinin 87 mg/dL altında olması durumunda intrauterin gelişme geriliği (gestasyon yaşı ve fetusun cinsine göre ağırlığının 10. persentilin altında olması), 105 mg/dL üzerinde olması durumunda ise makrosomi (gestasyon yaşı ve fetusun cinsine göre ağırlığının 90. persentilin üzerinde olması) ortaya çıktığı da gösterilmiştir (9,10). Bu çalışmaların sonuçlarına göre bazı kaynaklar ortalama glikoz düzeyi için 90-100 mg/dL ve postprandial pik glikoz düzeyi için de 110-120 mg/dL arasını ideal hedef olarak göstermektedir(10).

Tablo 2. Non-diabetik gebelerde ambulator glisemik profil ve postprandial glikoz düzeyleri

Ortalama glikoz (mg/dl)	83.7 ± 18
Açlık glikoz (mg/dl)	75 ± 12
Preprandial glikoz (mg/dl)	78 ± 11
Pik postprandial glikoz (mg/dl)	110 ± 16
Pik postprandial süre (dk)	70 ± 13
1-saat postprandial glikoz (mg/dl)	105 ± 13
2-saat postprandial glikoz (mg/dl)	97 ± 11
3-saat postprandial glikoz (mg/dl)	84 ± 14
Ortalama gece glikoz düzeyi (mg/dl)	68 ± 10

GDM un tedavisinde hedef glisemik profilin elde edilmesi için uygun bir diyet uygulanması tedavinin ana unsurudur. Diyetle rafine edilmiş karbonhidratların azaltılarak, bol lifli kompleks karbonhidratların (KH) konulması ve yağ alımının azaltılması sağlanır. Uygulanacak diyet ile gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan (19.8 –26.0 kg/m²) olgularda gebelik boyunca 11.4 –15.9 kg , kilolu olgularda (VKİ: 26.1–29.0 kg/m²) 6.8–11.4 kg ve obez olgularda (VKİ:30 kg/m²) ise en fazla 7 kg kilo artışı oluşmasına izin verilmelidir. Obez olgularda ortalama %30'luk kalori kısıtlaması (mevcut kilosu dikkate alınarak ortalama 25 kcal/kg/gün, günlük ortalama 1600-1800 kcal) ve günlük diyetdeki total kalenin karbonhidratlardan gelen bölümünün %35-45'e indirilmesi (proteinlerden gelen bölüm %20-25, doymamış yağlardan %35-40) uygun görülmektedir (10,12). Daha düşük kalorili diyetlerle ketonemi ve ketonüri oluşumu riski bulunmaktadır. Hipokalorik diyet uygulanan ve 3. trimesterde kanda keton düzeyi yüksek gebelerde fetal psikomotor gelişim sürecinin olumsuz etkilenebileceği ve mental gelişim skorlarının düşebileceği gösterilmiştir (13,14). Bu nedenle dü-

şük kalorili veya karbonhidrat içeriği kısıtlanmış diyet uygulanan gebelerde sabah idrarında ketonüri tayini yapılmalıdır. Ketonüri saptanan olgularda kanda ketonemi saptanması durumunda diyetin kalori ve KH içeriği biraz artırılabilir. Gebe bir kadının bir günde kendisi için en az 175 gr, fetal beyin gelişimi için ise en az 33 gr KH alması gerekmektedir (12). Karbonhidratların düşük glisemik indeksli kompleks karbonhidratlardan seçilmesi özellikle postprandial hiperglisemi riskini azaltmaktadır. Bu bağlamda diyetdeki günlük lif içeriğinin en az 30 gr olması önerilmektedir (12). Karbonhidrat içeriği %45 ve üzerinde tutulduğunda ise makrosomi, sezaryan gereksinimi ve glisemik hedeflere ulaşmak için insülin kullanma gereği artmaktadır. Günlük total kalori 3 ana ve 3-4 ara öğün halinde düzenlenmeli ve ara öğünlerden biri gece yatmadan önce (uzun açlık öncesi) alınmalıdır. Günlük total kalenin %10'u kahvaltı, %30'u öğle, %30'u akşam ve geri kalan %30'u da ara öğünlere dağıtılır. GDM lu olgularda genellikle sabah saatlerinde insülin direnci daha yüksek olduğundan KH toleransı diğer öğünlere göre daha azdır. Bu nedenle sabah postprandial hiperglisemisi olan olgularda kahvaltı içeriğindeki KH oranı % 33'e kadar indirilebilir. Normal kilodaki olgularda mevcut kilosu dikkate alınarak ortalama 30-35 kcal/kg/gün diyet verilebilir (12).

Suni tatlandırıcılardan aspartam ve asesulfam-K'nın gebelikte ılımlı dozda kullanımları FDA tarafından güvenilir olarak kabul edilmiştir (15).

Gebelikte eksersiz gerekliliği ve nasıl yapılacağı konusu tartışmalı olmakla birlikte, genel olarak obstetrik bir kontrendikasyon yoksa, günde 15-30 dk. süreli ve 5-10 dakikalık ısınma periyodunun ardından yürüme, yüzme ve özellikle uterus kontraksiyonlarını uyarmadığı belirlenen yatar pozisyonda bisiklet pedalı çevirme ve üst ekstremitte ergometrik eksersizleri önerilmektedir (16). Eksersiz sırasında maternal kalp hızı dakikada 140'ı geçmemeli ve eksersiz uterus kontraksiyonlarını artırmaması, fetal distrese ve intrauterin gelişme geriliğine neden olmaması ve nihayet maternal hipertansiyonu provoke etmemesine özen gösterilmelidir (16).

GDM lu olguların ortalama %60 inde tek başına diyet tedavisi ile hedef glisemik değerlere ulaşılabilir. Geri kalan % 40 ise farmakolojik tedaviye gereksinim gösterir (10). Her ne kadar insülin duyarlılığını artıran biguanid (metformin) ve tiazolidinedionlar (pioglitazon, rosiglitazon) insülin direnci bulunan ovulatuvar disfonksiyonlu olgularda ovulasyon sıklığını artırarak gebelik olasılığını artırır ise de gebelik oluşunca geleneksel olarak bu tedaviler kesilir ve GDM ortaya çıkan olgularda diyet tedavisi yetersiz kalır ise insülin eklenir. Keza sülfonilürelerde plasentadan fetusa geçebildikleri için teratojenik etki ve neonatal hipoglisemi riski nedeni ile geleneksel olarak tercih edilmez. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar özellikle metformin ve bir

sülfonilüre olan glibürid'in GDM lu olgularda kullanımının uygun olabileceğini desteklemektedir (17-19).

Gebelikte metformin kullanılan olgularda yapılan çalışmalarda maternal plazma metformin konsantrasyonunun yaklaşık yarısı kadar fetal kanda metformin düzeyi saptanmaktadır. Bu bulgu metforminin önemli ölçüde plesentadan fetusa geçtiği göstermektedir. Fetusa geçen metforminin fetus için olumlu veya olumsuz nasıl bir etkisi olacağı konusu insanlarda henüz yeterince araştırılmamıştır. Gebelikte metformin kullanımı kategori B olarak kabul edilmekle birlikte güvenilirlik konusundaki belirsizlik bugün için gebelikte yaygın kullanımını engellemektedir. Metforminin 750 GDM lu olgu üzerindeki etkinliğini inceleyen çok merkezli prospektif randomize bir çalışma olan MİG'in (Metformin in Gestational Diabetes) olgu kayıdı Ekim 2006'da sona ermiştir ve önümüzdeki aylarda açıklanacak olan sonuçları bu konudaki çekincelere açıklık getirebilecektir (20).

Bir sülfonilüre olan gliburid (glibenglamid)'in plesentadan çok az geçtiği (%1-2) (21) hatta bazı çalışmalara göre geçmediği gösterildiğinden teorik olarak potansiyel fetal olumsuz etkiler söz konusu olmadığı için son yıllarda gebelikte kullanımı ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır. Gliburid'in GDM da kullanımı ile ilgili randomize kontrollü en önemli çalışmada 404 GDM lu olguda (11-33. haftalar arasında) konvansiyonel insülin tedavisi ile glibürid tedavisinin (2.5-20 mg/gün) fetal ve maternal yönden etkileri karşılaştırılmıştır (22). Her iki tedavi arasında maternal glikoz düzeyleri, makrosomi, neonatal yoğun bakım gereksinimi ve fetal anomali yönünden anlamlı bir fark görülmemiştir. Glibürid tedavisindeki olguların %82'sinde, insülin tedavisindeki olguların ise %88'inde hedef glisemi değerlerine ulaşılmış, gliburid grubundaki olguların ancak %4'ünde insülin tedavisine geçme gereği olmuştur. Gliburid sabahları tek doz 2.5 mg/g olarak başlanıp gerektiğinde haftalık total 5 mg artırılmıştır. Günlük total 5 mg üzerindeki dozlar sabah ve akşam olmak üzere ikiye bölünerek uygulanmıştır. Olguların %50'sinde günde 2.5-5 mg/gün dozunda kullanılması gerekmiştir (22). Ucuz ve noninvaziv bir tedavi olması avantajları iken, doz titrasyonu için en az 1 haftalık süre gerektirmesi dezavantajdır. Yapılan son çalışmalar ışığında gliburid'in pik etki zamanının oral alınımından 2-4 saat sonra olduğu ve GDM lu bir olguda postprandial glikoz pikininin 90.dk da olduğu dikkate alınır ise en uygun alınma zamanının yemekten 1 saat önce olması gerektiği ve yarılanma ömrünün düşünüldüğünden (10 saat) daha erken olması (4 saat) nedeni ile günlük dozun 2 den daha fazla doza bölünerek verilmesinin uygun olacağı anlaşılmaktadır (19). Bu sonuçlar GDM da glibürid'in insüline güvenilir bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ancak birçok merkez gliburidin GDM da yaygın olarak kullanımına başlamadan önce daha geniş randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının beklenilmesini önermektedir.

2 haftalık diyet tedavisi ile hedef glisemik düzeylere ulaşılamaması durumunda veya GDM'ü 30-33 haftalar gibi geç dönemde fark edilen olgularda diyetin etkinliğini test etmek için zaman kalmadığından beklemeksizin insülin tedavisine geçilmelidir (10). Özellikle açlık hiperglisemisi bulunan olgularda glisemik hedeflere ulaşabilmek için çoğu kez insülin tedavisi gereksinimi vardır. GDM da günde 1-2 injeksiyonlu konvansiyonel insülin tedavisi çoğu kez hedeflenen glisemilere ulaşmada yetersiz kaldığından 3 veya 4 injeksiyonlu yoğun insülin tedavisi tercih edilir. İnsülin tedavisinde en az immünojenik olan rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen insan insülini genellikle günlük total doz (0.7-1 Ü/kg) 3'e bölünerek uygulanmaya başlanılır. Total dozun 2/3'ü sabah kahvaltıdan 30 dk. önce (bunun da 2/3'ü orta etkili (NPH), 1/3'ü kısa etkili (regular)), geri kalan 1/3'ünün (bunun da 1/2'ü orta etkili, 1/2'ü kısa etkili) kısa etkili olan kısmı akşam yemeğinden 30 dk. önce, geri kalan orta etkili kısmı ise gece yatmadan önce yapılır (10). Bu tedavi rejiminde öğle postprandial glisemileri arzu edilen düzeylerin üzerinde olur ise bu kez 4 injeksiyonlu insülin rejimine geçilebilir (her öğün öncesi kısa etkili ve gece yatmadan önce orta etkili insülin). Böylece fizyolojik insülin salınımını taklit edilmeye çalışılır. Bu bağlamda regüler insüline kıyasla etki süreleri daha çabuk başlayan ve daha erken sonlanan ve böylece postprandial fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit edebilen analog insülinlerin gebelikte kullanımlarına ilgi giderek artmakta ve daha iyi glisemi kontrolü sağlandığı görülmektedir (23). Diabetik gebelerde makrosomi gelişiminin özellikle postprandial 1.saat glisemi düzeyi yüksekliği ile ilişkili olması (24) ve analog insülinlerin hızlı etki süreleri (pik etki zamanı injeksiyondan 1-2 saat sonra) nedeniyle postprandial hiperglisemileri daha iyi kontrol altına almaları, ve daha az geç prandial hipoglisemi görülmesi nedeniyle, gebelikte kullanımları ile ilgili güvenilirlik çalışmaları da giderek arttığından, regüler insüline tercih edilmeye başladıkları söylenebilir (23). Bununla birlikte analog insülinlerin gebelikte kullanımları ile ilgili bazı çekinceler de bulunmaktadır. Analog insülinlerin insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerine normal insüline kıyasla daha farklı afinite ile bağlanması, insülin/IGF-1 etkinlik dengesinin değişmesine neden olmakta ve bunun da potansiyel olarak retinopati gelişimi veya mevcut retinopatinin ağırlaşmasına neden olabileceği, ayrıca gelişen fetus için taratojenik olabilecekleri ve anti-insülin antikoru düzeyini artırabilecekleri endişelerini doğurmaktadır (23). Bu konularda yeterince hayvan çalışmalarının olmaması ve olası riskler nedeni ile insanlarda kontrollü geniş çalışmalar yapılamaması nedeni ile güvenilirlik sorunu daha uzun yıllar tartışılacak gibi gözükmektedir. Bunlardan 10 yıldır diabet tedavisinde kullanılan kısa etkili Lispro insülinin gebelikte kullanımı ile deneyim daha fazladır ve elde edilen verilere göre regüler insüline kıyasla anlamlı bir fetal yan etki oluşturmaksızın daha iyi glisemi kontrolü sağladığı görülmektedir (23,25).

Gebelikte kullanımı kategori B olarak kabul edilmektedir. Bir diğer kısa etkili analog insülin olan Aspart insülinde 1999 yılından beri diabetik olgularda kullanılmakta olup (23,26), 2007 yılı başında gebelikte kullanımı kategori B olarak kabul edilmiştir.

Tedavide kısa etkili analog insülinler tercih edilecek ise etki sürelerinin çabuk başlaması nedeni ile regüler insülin-den farklı olarak yemekten hemen önce yapılmalıdır.

Uzun etkili analog insülinler (insulin detemir ve insulin glargine) diabetik olgularda NPH insülin yerine kullanılan ve belirgin pik etkileri olmaksızın (böylece özellikle nokturnal hipoglisemi riskini en aza indiren) bazal insülin salınımını daha başarılı olarak taklit edebilen insülinlerdir. GDM lu olgularda özellikle sabah açlık hiperglisemisi olan olgularda kullanılması durumunda NPH insüline göre teorik olarak gece hipoglisemisi riski daha az olarak etkili olabilir. Ancak her iki analog insülinin de gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli güvenilirlik çalışmaları henüz yoktur ve bugün için gebelikte kullanımları kategori C olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bugün için orta-uzun etkili insülin olarak gebelerde insan NPH insülini kullanılması önerilmektedir.

Diyet tedavisi uygulanan GDM lu olgular ev ortamında glikometre ile günde 4 kez (sabah açlık ve her ana öğünden 60-90 dk. sonra) kendi kan glikoz düzeylerine ve sabah ilk idrarlarında idrar şribi ile ketonüri bakmalıdırlar. İnsülin tedavisine geçilen olgularda ise günde 6 kez (her ana öğünden önce ve 60-90 dk. sonra) glikoz düzeyi tayini gerekebilir. İnsülin uygulanan GDM lu olgularda her 3-7 günlük aralar ile hedef glisemilere ulaşıncaya kadar insülin dozu %10-20 artırılabilir. İnsülin gereksinimi 20-24 haftalardan 30-32 haftalara doğru yaklaşık %50 artar, bundan sonra ise stabilize olur (10).

Son 10 haftalık glisemi profilini yansıtan HbA1c ölçümünün gerekliliği ve faydası GDM lu olgularda tartışmalıdır. GDM lu olgularda birçok çalışmada ortalama, açlık, postprandial ve preprandial glisemi düzeyleri ile düşük düzeyde korelasyon göstermesi ve ayrıca makrosomi, gebeliğin seyri ve akibetinin prediksyonu yönünden de bir belirleyicilik gösterememesi nedeni ile tedavi ve takipte yardımcı bir tetkik olarak görülmemektedir (9, 27).

Sık glikoz düzeyi ölçümleri yanısıra ultrasonografi ile fetal karın çevresi ölçümünün, diyet ve farmakolojik tedavinin başarısını göstermesi açısından oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir. 2. trimesterde veya 3. trimesterin başlarında başlanılan ve her 2-4 haftalık aralarla yenilenen ultrasonografi ile fetal karın çevresi ölçümünün gebelik haftasına ve fetusun cinsine göre fazla olması (makrosomi eğilimi) daha sıkı bir glisemik kontrol sağlanması gerektiğini, olgunun diyet ve medikal tedaviye daha uyumlu olması

gerektiğini veya hedef glisemi düzeylerinin biraz daha düşürülmesi gerektiğini gösterir. 30. haftada fetal karın çevresi ölçümünün 75. persentilin üzerinde olmasının makrosomi riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (28). Bu olgularda açlık glisemisinin 80 mg/dL'nin altında, postprandial 2. saat glisemi düzeyinin ise 100-110 mg/dL altında tutulması önerilmektedir (28).

GDM lu olgulardaki insülin direnci gebelik hipertansiyonu, preeklampsi veya eklampsi gelişimine eğilim oluşturduğundan nondiabetik gebelere kıyasla bu komplikasyonlar daha sıktır ve olguların bu yönden sıkı takibi gerekmektedir.

GDM lu olgularda obstetrik yönetimin fetal yönden ana hedefleri fetusun doğum öncesi ana rahminde ölmesinin engellenmesi, akciğer matürasyonunun oluşmasının sağlanması, doğumda fetal apgar indeksinin mümkün olduğunca yüksek olmasının sağlanması, doğum travması ve brakial pleksus zedelenmesine neden olan omuz distosisinin ortaya çıkmasının önlenmesidir (29). Özellikle glisemik regülasyonu çok iyi olmayan ve/veya hipertansiyon veya preeklampsi gibi komorbiditesi bulunan olgularda fetal takip mutlaka önerilmektedir. Bu amaçlara yönelik olarak doğum uzmanları özellikle son 8-10 hafta boyunca fetal distresi takip etmek yönünden gebelere fetal hareketleri izlemeyi öğretir ve hareketlerdeki azalmayı derhal haber vermelerini önerirler. İnsülin tedavisi uygulanan olgularda 32. haftadan sonra, sadece diyet ile regüle olgularda ise doğuma yakın dönemde non-stress testi uygulayarak ve ayrıca 36. haftadan itibaren biofizik profili takibi yaparak fetusu izlemeye alırlar (29). İntrauterin gelişme geriliği veya preeklampsi mevcudiyetinde Doppler velosimetri ile ayrıca umbilikal kan akımı incelemesi yapılabilir.

4000 gr ve üzerindeki makrosomili olgularda vaginal yolla doğumda brakial pleksus zedelenmesi riski ortalama %7-15 dir (30). Doğumdan 2 hafta önceki fetal karın çevresi ölçümü 35 cm ve üzerinde bulunan olguların %93 duyarlılık ve %88 özgüllük ile makrosomik olacakları söylenebilir (31). Her ne kadar hangi koşullarda sezeryan gerekliliği olduğu hala tartışma konusu ise de, bu olgularda sezeryan ile doğum %10 civarındaki brakial pleksus zedelenmesi riskini hemen hemen ortadan kaldıracaktır. Ultrasonografi ile elde edilen tahmini fetal vücut ağırlığı ve fetal karın çevresi ölçümleri doğum uzmanlarının doğumun zamanını ve şeklini belirlemede yardımcı unsurlardır. 4500 gr üzerindeki makrosomili olgularda ise sezeryan ile doğum önerilmektedir (32). Anne veya fetus yönünden daha erken doğumu gerektirebilecek herhangi bir sorun olmadığı takdirde diyet ile regüle ve iyi kontrollü GDM lu olgularda 40.gestasyon haftasından önce doğum önerilmektedir (32, 33). Bu olgularda ölü doğum riskinin artmadığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, bu dönemde fetusun daha sıkı takip edilmesi gerektiği de kabul edilmektedir (33). Özellikle son 8-10 hafta boyunca fetal dis-

tresi takip etmek yönünden gebelere fetal hareketleri izlemeleri öğretilmeli ve hareketlerdeki azalmayı doktorlarına derhal haber vermeleri önerilmelidir. İnsülin tedavisine ihtiyaç duyulan ve ideal metabolik kontrol sağlanamamış GDM lu olgularda ise özellikle artmış ölü doğum riskini azaltmak amacıyla 38-39. haftalarda doğum yaptırılması görüşü ağırlık kazanmaktadır (33). Bu uygulamanın ayrıca makrosomi ve omuz distosisi riskini de azalttığı gösterilmiştir (33). Daha erken doğum (38. haftadan önce) gereken olgularda ise fetal akciğer maturasyonunu değerlendirmek amacıyla eğer mümkünse amniosentez yapılabilir ve maturasyonu sağlamak amacıyla glikokortikoid kullanımından kaçınılmamalıdır. Bu süreçte maternal glisemi profili daha sıkı takip edilerek glikokortikoidlerin glisemik regülasyon üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile gerekir ise geçici olarak insülin uygulanmalı veya insülin kullanılmakta olan bir gebede insülin dozu artırılmalıdır.

Diyet ile regüle GDM lu olgular doğum sürecinde glisemiye yönelik tedaviye gerek duymazlar. İnsülin ile regüle olgularda eğer doğum günü daha önceden planlandı ise doğumdan önceki gün gece mutad insülin dozu uygulanır ve ertesi sabah insülin dozu yapılmadan doğuma alınır. Eğer indüksiyon prosedürünün uzun olacağı düşünülüyor ise ve indüksiyondan hemen önce yemek yemesine izin verilecek ise mutad sabah dozunun %25-30'u yapılabilir. Eğer indüksiyon ve doğum sürecinde maternal glisemi 110 mg/dL nin üzerine çıkar ise neonatal hiperinsülinemi ve bunu izleyen neonatal hipoglisemi riskine karşı insülin infüzyonu başlanılmalıdır. Eğer olgu sabah mutad insülin dozunu yaptıktan sonra doğum kendiliğinden başladı ise, maternal glikoz düzeyinin 80-110 mg/dL arasında olmasını sağlayacak şekilde glikoz infüzyonu uygulanır.

Sezeryan ile doğum yapılacak ise doğum sabahı mutad sabah insülin dozu yapılmaksızın insülin ve glikoz infüzyonu uygulanır: % 5 Dekstroz % 0.45 NaCl solüsyonu içerisine 20 mEq KCl konularak saatte 100 ml (5 gr glikoz) gidecek şekilde infüzyona başlanır. Diğer yandan 250 ml % 0.9'lük NaCl solüsyonu içerisine 25 Ü kısa etkili insülin konularak (10 ml'de 1 Ü insülin) saatte 1-2 Ü gidecek şekilde bir başka damar yolundan da insülin infüzyonuna başlanır. Prosedur boyunca maternal glikoz düzeyinin 80-110 mg/dL arasında olması hedeflenir ve buna göre insülin infüzyon hızı değiştirilir. Kapiller kan glikoz düzeyi 100-140 mg/dL arasında ise infüzyon hızı saatte 1Ü, 141-180 mg/dL arasında ise saatte 1.5Ü, 181-220 mg/dL arasında ise saatte 2Ü ve >220 mg/dL ise saatte 2.5 Ü olarak ayarlanır (33).

Yeni doğan özellikle ilk saatlerde emmeye başlayıncaya kadar geçen süre içerisinde olası hiperinsülinemi nedeni ile hipoglisemi (<40 mg/dL) riski içerisindedir (%5, normalden 3 kat fazla). Ayrıca gelişebilecek hipokalsemi (%5, normalden 2 kat fazla), hipomagnesemi, polisitemi

(%13, normalden 3 kat fazla) ve hiperbilirubinemi (%16, normalden 2 kat fazla) yönünden dikkatli olunmalı ve olası akciğer matürasyonu geçikmesi yönünden değerlendirilmelidir (34). Ayrıca yeni doğanın dikkatli yapılan ilk muayenesinde olası bazı doğumsal defektler erkenden saptanabilir.

Çoğu GDM'lu olguda doğumdan hemen sonra glikoz intoleransı ortadan kalkar ve gebelikte insülin kullanan olguların insülin tedavisine gereksinimleri kalmaz (35). Doğumdan sonraki birkaç gün açlık ve random glisemi düzeyleri bakılarak hipergliseminin devam etmediğine emin olunmalıdır. Hipergliseminin devam etmesi nadiren görülebilir ve gerekir ise emziren annelerde tüm insülin tipleri veya glyburide (glibenclamide) veya glipizide gibi süte geçmeyen oral antidiabetik ilaçlar (OAD) güvenle kullanılabilir (36). Süte maternal plazma düzeyinin 1-2/3'ü oranında geçtiği gösterilen metforminin her ne kadar bebekte olumsuz bir etkisi olabileceğine ait bir veri yok ise de emziren annelerde güvenli kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Thiazolidinedionlar ve akarbozun ise emziren annelerde kullanımları ile ilgili yeterli güvenilirlik çalışmaları hünüz bulunmamaktadır. Postpartum normoglisemik olgularda ise doğumdan 6-12 hafta sonra ve 1. yıl sonunda 75 gr glikoz ile OGTT yapıp glikoz intoleransı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu olgularda postpartum 4-20 haftalar arasında yapılan OGTT de bozulmuş açlık glikozu (?100 mg/dL) prevalansı % 3-6, bozulmuş glikoz toleransı (OGTT de 2. saat değerinin 140-199 mg/dL arasında olması) prevalansı % 7-29 ve diabet prevalansı (tekrarlanan açlık glisemileri ?126 mg/dL veya OGTT de 2. saat değeri ?200 mg/dL arasında olması) % 5-14 arasında bulunmuştur.

GDM lu olguların yaklaşık % 35-60'sinde 10 yıl içerisinde diabet ortaya çıkmaktadır (5, 35). Bu nedenle senede 1 kez açlık ve random glisemi düzeyleri ve her 3 yılda bir OGTT ile glikoz metabolizması değerlendirilmelidir (35).

Gebeliğin erken dönemindeki maternal hipergliseminin abortus ve fetal konjenital defektlerin gelişimine neden olduğu bilindiğinden GDM öyküsü olan ve ileride tekrar gebelik planlayan olguların gebelik öncesi glikoz metabolizmalarının değerlendirilmesi gerektiği bu olgulara önemle anlatılmalıdır. Bu olgularda gelecekte planlanan gebelik öncesi yapılan glisemi kontrollerinde diabet saptanır ise veya daha önceden diabet saptanıp OAD grubu ilaçlar başlanmış ise, bunlar kesilerek insülin tedavisine geçilmeli ve optimum glisemi kontrolü sağlandıktan 2-3 ay sonra gebeliğe izin verilmelidir (35).

Doğum sonrası emzirme hem gebeliğinde diabet ortaya çıkan anne hem de doğan bebeği yönünden birçok metabolik faydalar sağlamakta ve bu nedenle anneler emzirmeye özellikle teşvik edilmelidirler. Laktasyon annenin enerji

metabolizmasında önemli değişimlere neden olmaktadır (37). Laktasyon için ilk 6 ayda günde ortalama 400-500 kcal harcanır. Bunun için günde ortalama 50 gr glikoz ve 170 kcal eşdeğeri kadar adipoz dokudan mobilize edilen yağ kullanılır. Emziren annelerin kan glikoz ve insülin düzeylerinin daha düşük olduğu ve lipolizin hızlandığı görülmektedir. 6 ay veya daha uzun süreli emziren GDM lu annelerin glikoz toleranslarının arttığı, 1. yılın sonunda emzirmeyenlere kıyasla daha fazla kilo verebildikleri (ortalama 2 kg daha fazla) ve doğumdan sonraki ileri yıllarda obezite riskinin emzirmeyenlere kıyasla azaldığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (37). Bütün bu olumlu etkiler ileride beklenen Tip 2 DM gelişmesi riskini de azaltabilecektir. Ayrıca 6 ay veya daha uzun süre emziren bebeklerin de ileride çocukluk ve erişkin dönemlerinde obezite, Tip 2 DM risklerinin azaldığını destekleyen çalışmalar da giderek artmaktadır.

PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Son senelere kadar pregestasyonel diabetlilerin çoğunluğunu Tip 1 diabetikler oluşturmakta iken, toplumlarda daha ileri yaşlarda evlenme ve bu nedenle ilk gebelik yaşının ilerlemesi ve obezite prevalansının giderek artması Tip 2 diabetin pregestasyonel diabetin daha sık görülen türü haline gelmesine neden olmuştur (38).

Diabet her ne kadar nadir durumlar hariç gebelik için bir kontrendikasyon değil ise de gebelik öncesi diabet mevcudiyeti hem fetus hem de anne yönünden birçok riskler taşımaktadır. Gerek Tip 1 ve gerekse Tip 2 her iki diabet türünde obstetrik komplikasyonlar (spontan abortus, erken doğum, gestasyonel hipertansiyon), fetopati (konjenital anomaliler, makrosomi, polihidroamnios, ölü doğum), neonatal morbidite ve mortalite (metabolik komplikasyonlar, sıkıntılı solunum sendromu, obstetrik travma, perinatal asfiksi) yönünden benzer oranlarda riskler taşımaktadır (39). Bu nedenle her iki diabet türünde de gebelik planlayan bir anne adayında gebelik öncesi ve gebelikteki tedavide metabolik hedefler aynıdır.

Tip 2 diabetiklerde planlanmamış gebelik oranı daha yüksektir (Tip 1 de %10, Tip 2 de %55) ve bu nedenle gebelik farkedildiğinde bozuk metabolik kontrole (HbA1c'nin % 8'in üzerinde olması Tip 1 de % 26, Tip 2 de % 46) daha sık rastlanmaktadır (39).

Fetal Riskler:

Her diabetik kadına gebelik öncesi ve gebeliğin erken döneminde diabetin iyi ayarlı olması gerektiği aksi takdirde spontan abortus ve/veya bir grup konjenital anomali riskinin önemli oranda arttığı anlatılmalıdır. Hiperglisemik ortam fetus için teratojenik etki göstermektedir. Bu ortamda serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stress, nonenzimatik glikolizasyon yoluyla oluşan modifikasyonlar, araşidonik asid, mioinositol ve glikolitik metabolik yollar-

daki aksamalar, magnezyum eksikliği, fetal çinko uptake'inin azalması, manganez uptake'inin artması, somatomedin inhibitörleri ve hiperosmolarite diyabetik embriyopati gelişiminin patogeneğinde suçlanan faktörlerdir. Örnek olarak nöral tüp gelişimi için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olan Pax3 geni oksidatif stress ile inhibe olmakta ve nöral tüp defektleri ortaya çıkmaktadır (3). Blastogenez döneminde (konsepsiyondan sonraki ilk 4 hafta) oluşan anomaliler organogenez döneminde oluşanlara kıyasla daha ağır olup genellikle spontan abortusla sonuçlanmaktadır. Konjenital anomali ve buna bağlı olarak oluşabilecek spontan abutotus riskini en aza indirebilmek için gebelik öncesinden başlayarak organogenezin sonlandığı özellikle konsepsiyondan sonraki 7. hafta sonuna kadar sıkı glisemik kontrol ile normoglisemi sağlanması hayati öneme sahiptir (39, 40). Diabet ile ilişkili anomaliler nöral tüp defektleri (kaudal regresyon, spina bifida, hidrocefali, anensefali ve diğer santral sinir sistemi defektleri), kalp anomalileri (büyük damarların transpozisyonu, ventriküler septal defekt, atrial septal defekt), renal anomaliler (agnezi, kistik böbrek, çift üreter), anal veya rektal atrezi ve situs inversus'dur (40, 41). Normal gebelerde bu tür anomaliler için ortalama % 1-2 olan risk diabetiklerde genel olarak % 10-15 arasındadır (41). Gebelik öncesi ve gebeliğin erken döneminde iyi glisemik kontrol sağlanan ve HbA1c düzeyi % 6'nın altında olan diabetiklerde yapılan çalışmalarda konjenital anomali riskinin % 2-3'e kadar indiği, buna karşın, sadece gebelik oluştuktan sonra iyi glisemik kontrol sağlanan olgularda % 6-10, tamamen kontrolsüz diabetiklerde ise %30'lara kadar çıkabildiği gösterilmiştir (42-44). Nöral tüp defektleri ve diğer anomali risklerini azaltmak için genel olarak gebelik öncesi folik asid desteği (günde 0.4-1mg) başlanması ve ilk trimester boyunca devam edilmesi önerilmektedir (12). Bazı merkezler günde 4-5 mg gibi yüksek doz folik asid önermektedir (45). Ancak yüksek doz folik asidin B12 vitamini yetmezliğine neden olabileceği ve neoplazi indüksiyonu oluşturabileceği endişeleri de bulunmaktadır (46).

Doğurganlık çağındaki diabetik kadınlara gebeliğin önceden planlanması gerektiği, planlanmamış gebeliğin anne ve fetus yönünden önemli riskler içerdiği, gebelik öncesi daha yoğun tedavi programları ile daha sıkı glisemik kontrol sağlanarak bu risklerin azaltılabileceği anlatılmalıdır.

Gebelik öncesi optimum kontrol için Amerikan Diabet Derneğinin önerisi kapiller tam kanda açlık glikozunun 70-100 mg/dl ve, 2.saat postprandial glikoz düzeyinin ise 90-140 mg/dl arasında bulunması, HbA1c düzeyinin % 7'nin altında tutulması ve mümkün ise normale getirilmesi ve bu hedefler elde edilmeye çalışılırken hipoglisemiye neden olunmamasıdır (47). Gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemindeki glisemi kontrolü spontan abortus ve konjenital anomali riskini azaltmak yönünden önem arz ederken, gebeliğin 18-20 haftasından sonraki glisemi kontrolü

ise gestasyonel diabet bölümünde gözden geçirilen makrosomi ve buna bağlı doğum travmaları (omuz distosisi) ile neonatal hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, akciğer matürasyonunun geçikmesi nedeniyle ortaya çıkan sıkıntılı solunum sendromu ve tüm bunların neden olabileceği perinatal morbidite ve mortalite artışı risklerini azaltmak yönünden önem taşımaktadır.

Pregestasyonel diabetik annelerde makrosomi prevalansı ortalama % 30-40 civarında iken diabetik olmayan annelerde %10 civarındadır (48, 49). Postprandial hiperglisemi açlık hiperglisemisine göre makrosomi gelişiminde daha belirleyici olmaktadır (48). Annenin gebelik sürecinde normalden daha fazla kilo alması da makrosomi gelişimini artıran bir diğer faktördür. Diabetik makrosomi genellikle asimetrektir (kafa çevresine kıyasla karın çevresi daha geniştir) ve bu durum ponderal indeksin artmış olması ile gösterilebilir (49).

İkinci ve üçüncü trimester boyunca ortalama maternal glisemi düzeyinin 110 mg/dL üzerinde seyretmesi durumunda gelişecek fetal hiperinsülineminin yaratacağı önemli komplikasyonlardan birisi de neonatal hipoglisemidir. Pregestasyonel diabetik annelerin yeni doğanlarında yaşamın ilk 4 saati içerisinde ortaya çıkan neonatal hipoglisemi prevalansı %25-40 arasındadır (50). Kordon kanında insülin düzeyi yüksek olan (>50 mIU/mL) yeni doğanlarda risk %70'lere kadar çıkarken, insülin düzeyi düşük olanlarda (<20 mIU/mL) risk %14'e inmektedir (51). Uzamış hipogliseminin santral sinir sistemi üzerindeki uzun dönem olumsuz etkileri nedeni ile yeni doğanın bu yönden sıkı izlenmesi ve gerektiğinde i.v. glikoz solüsyonu verilmesi gerekmektedir.

Diabetik annelerin yeni doğanlarında ilk 1-3 gün içerisinde hipokalsemi (%50) ve hipomagnezemi (%40) riski yüksektir (50, 52). Her ikisinde patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Her ikisinde annenin diabetinin ağırlığı ile korelasyon göstermektedir. Neonatal polisitemi (Hct>%65) riski yaklaşık 6-10 kat artmış olup ortalama %30'dur. Polisiteminin neden olduğu viskozite artışı kardiyopulmoner yetmezlik, renal yetmezlik, renal ven trombozu, nekrotizan enterokolit ve merkezi sinir sistemi hasarları gibi önemli komplikasyonlara neden olabilir (52, 53). Fetal hiperglisemi ve hiperinsülineminin fetal arteriyel oksijen konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Gelişen fetal hipoksi fetal eritropoietin salınımını artırarak polisitemiye neden olmaktadır.

Hiperbilirubinemi riski de artmış olup %30 dolaylarındadır. Polisitemi olmaksızın da hiperbilirubinemi gelişme riski aynı oranlardadır (50). Diabetik annenin yenidoğanlarında bilirubin oluşumunun hemoglobin konsantrasyonundan bağımsız olarak ortalama %30 oranında artmış olduğu, ayrıca bilirubin uptake, konjugasyon ve ekskresyo-

nu gibi hepatosit fonksiyonlarının annenin diabetinin ağırlığı ile orantılı olarak bozulmuş olduğu gösterilmiştir (54).

İnterventriküler septum ve ventrikül duvarlarının kalınlaşması ile karakterize hipertrofik kardiyomyopati riski ortalama %30 olup makrosomi olgularında %40'a kadar çıkmaktadır (55). Patogenezi fetal hiperinsülineminin etkili olduğu düşünülmektedir. Hipertrofik kas dokusu ventriküllerin dolmasını kısıtlayarak ve kanın ventriküllerden atılımına karşı bir obstrüksiyon yaratarak stroke volüm ve atım hacmini düşürür. Böylece hastalığın derecesine bağlı olarak yeni doğanda siyanoz, takipne, taşikardi ve kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir ve kardiyorespiratuar destek tedavisi uygulanması gerekebilir. Bu belirtiler yaşamın ilk birkaç haftası içerisinde kendiliğinden gerileyerek kaybolur. Miyokardiyal hipertrofinin regresyonu ise birkaç ay sürer (56).

Aşırı sıkı glisemik kontrol uygulanan olgularda ve diabetik vaskülopatisi bulunan olgularda uteroplental yetmezlik nedeni ile intrauterin gelişme geriliği görülebilir (57). Ölü doğum (fetusun 22. haftadan sonra intrauterin ölümü) normal popülasyondan 4-5 kat daha sık görülmektedir (ortalama %2) (58).

Erken doğum (37. haftadan önce) sıklığı da artmış olup ortalama %30 dur. Diabetik gebelerde daha sık görülen hipertansif gebelik komplikasyonları (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi) ve nefropati (mikroalbuminüri evresi dahil) erken doğum riskini artırmaktadır (59). Her 3 erken doğumdan biri hipertansif gebelik komplikasyonları nedeni ile oluşmaktadır. Erken doğanlarda, intrauterin gelişme geriliği olanlarda ve makrosomik olgularda neonatal hipoglisemi riski daha yüksektir.

Diabetik gebeliklerde polihidroamnios daha sık gelişmektedir. Mekanizması yeterince bilinmemekle birlikte fetal hipergliseminin neden olduğu fetal poliüri bir etken olabilir (39,50).

Sıkıntılı solunum sendromu özellikle 38. haftadan önce doğanlarda daha sık görülmektedir ve fetal hiperinsülineminin kortizolün lesitin sentezi üzerindeki uyarıcı etkisini bloke ederek surfaktan matürasyonunu bozması sonucu geliştiği düşünülmektedir (39,50). Amniotik sıvıda fosfatidilgliserol mevcudiyeti akciğer matürasyonunun en iyi belirleyicisidir (60) ve lesitin/sfingomyelin oranının 2'nin üzerinde olması (bazı merkezlere göre 3.5) fetal akciğer matürasyonunun önemli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (39).

Gebeliğinde iyi glisemik kontrol sağlanan olguların bebeklerinde nöropsikomotor gelişimin normal olması beklenir. Buna karşın yeterli kontrol sağlanmamış olguların intrauterin gelişme geriliği gösteren bebeklerinde 4 yaş civarın-

da psikomotor gelişimin geri kaldığı gözlenmektedir (61). Yine gebelikteki HbA1c düzeyi ile 3 yaşındaki kafa çevresi ve intellektüel gelişim skorları arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (62).

Son olarak diabetik annenin çocuklarında ileride diabet gelişme riski de daha yüksektir (Tip 1 diabet için %5-6, Tip 2 diabet için %10-15) (39).

Maternal Riskler:

Pregestasyonel diabet anne adayı yönünden de önemli riskler taşımaktadır. Bunlar hipoglisemi, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, diabetin mikrovasküler komplikasyonlarından özellikle retinopati ve nefropatinin ilerlemesi, sezeryan gereksiniminin artması, erken doğum ve üriner sistem infeksiyonlarıdır.

Diabetik gebelerin ortalama %40'ında ağır hipoglisemi yaşanmaktadır. Bunların çoğunluğu gebeliğin ilk yarısında görülmektedir. Bu dönemde insülin duyarlılığının artması, sabah bulantı ve kusmaları nedeni ile yeterince gıda alınmaması ve sıkı glisemik kontrol uygulanması hipoglisemiyeye eğilim oluşturan faktörlerdir (50). İnsülin kullanılan pregestasyonel diabetik olgularda bu nedenlerle gebeliğin birinci yarısında özellikle 9.-12. haftalar arasında insülin dozlarını azaltmak gerekebilir. Hayvan çalışmalarında organogenez devresindeki hipogliseminin konjenital malformasyon riskini artırdığı gösterilmesine karşın, insanlarda teratojenik etki gösterilememiştir. Hipoglisemi riskini azaltmak için yemek öncesi ve sonrası, eksersiz öncesi ve sonrası glisemi düzeylerinin takip edilmesi gerekebilir. Hipoglisemi çabuk emilen 15 gr karbonhidrat ihtiva eden bir gıda ile tedavi edilebilir. Semptomlar ortadan kalkıncaya kadar ve kan glikoz düzeyi 80 mg/dL üzerine çıkıncaya kadar 15 dakika ara ile 2. kez 15 gr karbonhidrat verilebilir. Ölçüsüz verilecek karbonhidrat rebound hiperglisemiyeye neden olabilir. Hasta yakınlarına gerektiğinde acil glucagon kiti kullanımı öğretilmelidir.

Diabetik gebelerde preeklampsi riski %10-20 arasındadır ve bu oran nondiabetiklere göre 3-5 kat daha fazladır (39, 50). Gebelik öncesi var olan hipertansiyon ve nefropati (mikroalbuminüri evresi dahil), gebelikte diabetin kontrolsüz seyri preeklampsi riskini artırmaktadır. Gebelikteki hipertansiyon intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum ve erken doğum risklerini artırırken, annenin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarının da progresyonuna neden olmaktadır. Mikroalbuminüri veya diabetik nefropati varlığında kan basıncının 130/80 mmHg ve üzerinde olması durumunda antihipertansif tedaviye başlanması önerilmektedir (64). Alfa metil dopa, hidralazin, labetalol ve kalsiyum kanal blokerleri gebelikte kullanılabilir seçenekler arasında iken ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri olası teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kontrendikedir (57).

Gebelik öncesi diabetik mikrovasküler komplikasyonları olmayan diabetik bir olguda gebelik süreci nefropati gelişimi için bir risk oluşturmaz (39,50,57). Gebelik öncesi erken diabetik nefropatisi bulunan olgularda nefropati genellikle progresyon göstermez. Buna karşın daha ileri evre diabetik nefropatisi olgularda özellikle hipertansiyon da eşlik ediyor ise nefropati ağırlaşabilir ve gebelik sonrası uzun dönemde GFR düşme hızı artabilir (65). Normal gebelikte hiperfiltrasyon gelişmekte, GFR ortalama % 40-60 artmaktadır (50). Ayrıca albumin ekskresyonu gebeliğin son birkaç haftasında artarak doğumdan sonraki 1. haftada pik yapmaktadır. Doğum sonrası 6. haftada normale dönen bu fizyolojik değişimler diabetik olgularda daha abartılı olarak ortaya çıkmakta ve nefropatinin progresyonunda etkili olmaktadır. Birinci trimesterde 250 mg/dL ve veya daha fazla proteinürisi olan olgularda genellikle 3. trimesterde nefrotik düzeyde proteinüri gelişmektedir (57). GFR'nın 50mL/dk'nın altında olması intrauterin fetus ölümü riskini önemli oranda artırmaktadır. Bu olguların gebe kalmalarının anne ve fetus yönünden ciddi riskler taşıdığı anne adayına gebelik öncesi anlatılmalıdır. Diabetik nefropatisi olgularda hipertansif gebelik komplikasyonları, erken doğum, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskleri artmaktadır (50). Nefropatisi olgularda gebelik süresince böbrek fonksiyonları ve proteinüri daha dikkatle takip edilmelidir.

Gebelikte diabetik retinopati progresyonu riski de artmıştır (50). Gebelik, retinopatinin progresyonuna neden olan başta IGF-1 olmak üzere, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü-2 gibi birçok büyüme faktörü, potent mitojenik ve anjiogenik faktörlerin arttığı bir süreçtir (66,67). Ayrıca gebelikte normalde görülen retinal kan akımının azalması diabetiklerde retinal iskemiye neden olacak kadar abartılı olabilir ve buda retinopati progresyonuna katkıda bulunabilir (68). Gebelik öncesi diabet yaşının 6 yıl veya daha uzun süreli oluşu, gebelik oluştuğunda HbA1c düzeyinin yüksek olması, gebelik oluşumu ile birlikte uygulanan insülin tedavisi ile hipergliseminin hızlı normalizasyonu, gebelik başlangıcında retinopati, proteinüri ve hipertansiyon bulunması, proliferatif retinopatiye progresyona eğilimi artıran en önemli faktörler olarak gösterilmiştir (57). Bu arada lispro insülinin muhtemelen IGF-1 reseptörlerine daha yüksek afinitesi nedeni ile retinopati progresyonunu artırabileceği kuşku-ları varsa da yapılan çalışmalarda retinopati progresyonu üzerinde normal insüline kıyasla artmış bir risk olmadığı gösterilmiştir.

The Diabetes in Early Pregnancy (DIEP) çalışması sonuçlarına göre retinopati progresyonu riski; gebelik başlangıcında retinopatisi olmayanlarda %10, hafif derecede nonproliferatif retinopatisi olanlarda %20 ve orta derecede nonproliferatif retinopatisi olanlarda %55 dir. Proliferatif retinopatiye progresyon hafif derecede nonproliferatif re-

tinopatisi olanlarda %6 ve orta derecede nonproliferatif retinopatisi olanlarda %30 olarak bulunmuştur (69). Gebelik öncesi proliferatif retinopatisi bulunan olgularda görmeyi tehdit eden ciddi progresyon olasılığı yüksek olduğundan bu olgularda laser fotokoagülasyonu tedavisi uygulandıktan sonra gebeliğe izin verilmelidir. Gebelikte proliferatif retinopatiye progrese olan olgularda laser fotokoagülasyonu uygulanması gerekebilir. Gebeliğin retinopati üzerindeki olumsuz etkileri genellikle postpartum 1-2 yıl kadar daha devam ettikten sonra birçok olguda gebelik öncesi düzeye gerilemektedir.

Pregestasyonel diabetli olgularda gebelik öncesi kreatinin düzeyi, GFR ve proteinüri tayini, oftalmolojik inceleme yapılarak olası progresyon riskleri öngörülmeli ve riskli gebelerde gebelik sürecinde de belirli aralıklarla kreatinin düzeyi, proteinüri tayini ve oftalmolojik incelemeler yapılmalıdır. Gebelik planlayan diabetik bir kadında eğer glisemik regülasyon iyi değil ise hipergliseminin hızlı normalizasyonunun retinopati progresyonu riski nedeni ile daha yavaş bir glisemi normalizasyonu programı ile, hedeflenen glisemik kontrol sağlandıktan ve stabilize olduktan en az 6 ay sonra gebeliğe izin verilmesi en ideal yaklaşım olacaktır (57). Ancak pratikte bu şartların sağlanması çoğu zaman gebeliklerin planlanmadan oluşması nedeni ile mümkün olamamaktadır. Diabetik nöropati gebelikte genellikle progresyon göstermemektedir. Otonom nöropatili olgularda özellikle gastroparezi gebelik bulantı ve kusmalarını artırabilir ve gıdaların absorpsiyonundaki düzensizlik glisemi regülasyonunu güçleştirebilir (39,50).

Gebelik planlanan özellikle 35 yaş üzerindeki diabetik olgularda hipertansiyon (>130/80 mmHg), hiperlipidemi (LDL-kol>100 mg/dL), mikroalbuminüri veya nefropati var ise gebelik öncesi olası koroner arter hastalığı yönünden ekzersiz tolerans testi, myokard perfüzyon sintigrafisi veya ekokardiyografi gibi yöntemlerle kardiyak perfüzyon değerlendirilmeli, eğer ciddi miyokard iskemisi saptanır ise gebelik öncesi revaskülarizasyon prosedürleri uygulanmalıdır (50).

Gebelik öncesi mikroalbuminüri veya hipertansiyonu nedeni ile ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri kullanmakta olan olgularda bu ilaçların olası teratojenik etkileri nedeni ile gebelik öncesi kesilerek yerine gebelikte daha güvenle kullanılacak alfa metil dopa, hidralazin, labetalol ve kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nifedipin) verilmelidir (57).

Hiperlipidemi nedeni ile kullanılmakta olan tüm anti-hiperlipidemik ilaçlar (statin grubu dahil) gebelikte kontrendike olduğundan gebelik öncesi kesilmelidir (70).

Metabolik hedefler, Tedavi ve Takip:

Pregestasyonel diabette de metabolik hedefler ve tedavi prensipleri ana hatları ile GDM da olduğu gibidir. Amaç glisemi düzeylerini hipoglisemiye neden olmaksızın mümkün olabildiğince normal değerlere en yakın düzeylerde tutabilmektir. Açlık ve yemek öncesi tam kanda 60-90 mg/dL ve postprandial 90.dk da 110 mg/dL altında olması ideal görünmektedir (9, 57). Bu hedeflere ulaşabilmek iyi bir tedavi yanında diabetik gebenin evde günde 4-6 kez kendi kapiller kan glikoz düzeyini ölçmesi (açlık, öğün öncesi, postprandial, gece saat 03'de) ve sabah ilk idrarında strrib ile ketonüri bakarak sonuçlarını hekimine bildirmesi ve sürekli sağlanacak hekim-hasta ilişkisi ile dinamik bir şekilde tedavinin yürütülmesi ile mümkün olabilir.

GDM bölümünde detaylı olarak anlatılan diyet tedavisi pregestasyonel diabetli olgular için de geçerlidir. Normal kilodaki olgularda mevcut kilosu dikkate alınarak günde ortalama 30-35 kcal/kg, normal kilonun altındaki olgularda 35-40 kcal/kg ve obez olgularda ise ortalama 25 kcal/kg diyet verilebilir (39,57). GDM ve Tip 2 PGD'li olgularda patogenetik faktör insülin direnci olduğundan ekzersizin tedavide olumlu etkileri görülür. Bu karşın Tip 1 PGD'li olgularda patogenetik faktör insülin eksikliği olduğundan ve ekzersizin hipoglisemi eğilimi ile birlikte diabeti daha oynak hale getirebilmesi nedeni ile yararı tartışmalıdır (57). Gebelik öncesi düzenli ekzersiz yapan Tip 1 diabetik bir olguda gebelik boyunca hekim gözetimi altında eksersize devam edilebilir. Gebelik öncesi düzenli eksersiz yapmayan Tip 1 diabetik bir olgularda ise gebelikte eksersize başlanması önerilmez.

Tip 1 PGD'li olgularda endojen insülin rezervi olmadığından fizyolojik insülin salınımına en uygun tedavi GDM bölümünde anlatılan 3 veya 4 injeksiyonlu insülin rejimidir. Gebeliğin başlarında insülin duyarlılığının artması, sabah bulantı ve kusmaları nedeni ile (9-12. haftalar arasında) insülin ihtiyacı daha düşük iken (0.7-0.8 Ü/kg/gün), ikinci trimester (0.8-1 Ü/kg/gün), ve üçüncü trimesterde (1-1.2 Ü/kg/gün), ihtiyaç giderek artar. İnsülin gereksinimi 38-40. haftalar arasında uterus kontraksiyonlarının başlaması nedeni ile glikoz utilizasyonunun artmasına bağlı olarak tekrar bir azalma gösterebilir (39,57).

Sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) yönteminde hasta uyumu ve glisemik kontrol daha iyi olabilir, ancak pahalı bir yöntem olması, hastanın cihazı kullanım konusunda iyi eğitilmesi ve tedavisini yürüten diabet merkezi ile sıkı irtibat gereksinimi gibi nedenler yaygın kullanılmamasını kısıtlamakta, ayrıca infüzyon yerinde infeksiyon, infüzyon setinin tıkanması veya batarya yetmezliği gibi nedenlerle infüzyonun kesintiye uğraması ketoasidoz gelişimine neden olabilmektedir. İnsülin pompası tedavisinde hızlı etkili bir insülin örneğin Lispro kullanılabilir. Total günlük dozun %50'si sürekli bazal hızda geri kalanı

ise yemeklerden hemen önce bolus olarak yapılır. Bazal insülin hızını gece saat 24 ile 04 arasında daha düşük, sabahın erken saatlerinde ise (saat 04 ile 10 arasında) kontrinsülinler hormonların artan salınımları nedeni ile (büyüme hormonu ve kortizol) daha yüksek ayarlamak daha stabil bir glisemi düzeyinin sağlanmasına yardımcı olabilir. Öğünlerin karbonhidrat içeriğine göre yapılacak bolus insülin düzeyi değiştirilebilir. İlk trimesterde öğündeki her 15 gr karbonhidrat için ortalama 1Ü insülin (15/1 oranı) gerekli iken, gebeliğin ilerleyen döneminde bu oran 10/1 veya daha aşağıya inebilir (57,71).

Tip 1 PGD'li olguların ortalama %5-10'unda araya giren infeksiyonlar (influenza, üriner sistem infeksiyonları vb.), tedaviye uyumsuzluk veya insülin pompası kullanılıyor ise pompa yetersizlikleri, tokolitik beta-mimetik ajanlar ve antenatal glikokortikoid kullanılması gibi nedenlerle diabetik ketoasidoz gelişebilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve şuur bulanıklığına arteriyel kanda düşük pH (<7.3) ve bikarbonat düzeyi (<15 mEq/L), artmış anyon açığı ve ketonüri ve ketonemi gibi laboratuvar bulgular eşlik eder. Uygun hidrasyon ve intravenöz insülin tedavisi ile (Tablo 3) fetal mortalite riski %10'un altındadır (72).

Tablo 3. Gebelikte Diabetik Ketoasidoz Takip ve Tedavisi

1. Laboratuvar analizler

- Arteriyel kan gazı analizi, 1-2 saat ara ile kanda glikoz, keton ve elektrolit düzeyi takibi

2. Insülin

- Düşük doz intravenöz
- Yükleme dozu: 0.2-0.4 U/kg
- İdame dozu: 2-10 U/saat

3. Sıvı Tedavisi

- İzotonik sodyum klorür
- Toplam replasman 12 saatte ve ortalama 4-6 L
- İlk 1 saatte 1 L
- Sonraki 2-4 saatte 0.5-1 L/saat hızında
- Replasmanın % 80'i tamamlandıktan sonra 250 mL/saat hızında

4. Glikoz

- Kan glikoz düzeyi 200-250 mg/dL altına düştüğünde % 5 Dekstroz % 0.9 NaCl solüsyonu başlanılmalıdır

5. Potasyum

- Başlangıçta normal veya düşük ise infüzyon hızı 15-20 mEq/saat, yüksek ise normal düzeylere ininceye kadar beklenmeli ve normale geldikten sonra hidrasyon sıvısı içerisinde 20-30 mEq/L konulmalıdır.

Tip 2 PGD'li olgularda her ne kadar GDM bölümünde anlatılan metformin ve bir sülfonilüre olan glibürid'in gebe-

likte kullanımlarına karşı ilgi giderek artmakta ise de genel olarak gebelik öncesi oral ajanların kesilerek insüline geçilmesi önerilmektedir (39).

18-21. gestasyon haftalarından sonra major anomaliler US ile deneyimli bir hekim tarafından saptanabilir. Kardiyak anomaliler 20-22. haftalarda fetal ekokardiyografi ile araştırılabilir (39,57,72). PGDM'lu olgularda fetal takibe (fetal hareketlerin sayılması, nonstres testi ve biyofizik profil) GDM'lu olgulardan daha erken başlamak gerekebilir. Amaç GDM bölümünde anlatıldığı gibi doğum öncesi fetus kaybını en aza indirmektir. Doğum uzmanları antenatal fetal takibin zamanı ve sıklığına olgunun diyabet regülasyonu, hipertansiyon ve nefropati gibi doğum öncesi fetal ölüm riskini artıran faktörlerin varlığına göre karar verir. Glisemi regülasyonu iyi olan olgularda genellikle 32. haftadan itibaren fetal takibe başlanılabilir. Glisemik regülasyonu iyi olmayan, hipertansiyon ve nefropatili olgularda 26-28. haftalardan itibaren fetal takip gerekebilir (39,57,72). Makrosomi gelişimini takip etmek için GDM da olduğu gibi fetal karın çevresi ölçümleri yapılır.

GDM da olduğu gibi glisemik regülasyonu iyi olan olgularda anne veya fetus yönünden erken doğumu gerektirebilecek herhangi bir sorun olmadığı takdirde 38. gestasyon haftasından önce doğum önerilmemektedir. Glisemik regülasyonu iyi olmayan, özellikle vaskülopati ve nefropatili olgularda, ölü doğum riskini azaltmak amacıyla erken doğum (38. haftadan önce) gerekebilir. Bu olgularda fetal akciğer maturasyonunu değerlendirmek amacıyla amniosentez yapılabilir ve maturasyonu sağlamak amacıyla glikokortikoid kullanımı gerekebilir. Bu uygulamada maternal glisemi profili daha sıkı takip edilerek gerekir ise insülin dozu artırılmalıdır.

4500 gr ve üzerindeki makrosomik olgularda doğum travmasını azaltmak amacıyla elektif sezeryan girişimi önerilmektedir (72).

PGDM'lu olgularda da doğum sırasında maternal glikoz düzeyinin 80-110 mg/dL arasında olmasını sağlayacak şekilde GDM bölümünde anlatılan glikoz ve insülin infüzyonu uygulanır.

Doğumdan sonraki birkaç saat içerisinde insülin direnci ortadan kalkar ve gebelikte insülin kullanılan Tip 2 PGD'li olgularda insülin tedavisine gereksinim kalmayabilir. Doğumdan sonraki birkaç gün açlık ve postprandial glisemi düzeyleri bakılarak glisemiler uygun ise süte geçmediği için emziren annelerde güvenle kullanılabilen glyburide (glibenclamide) veya glipizide geçilebilir (36). Süte maternal plazma düzeyinin 1-2/3'ü oranında geçtiği gösterilen metforminin her ne kadar bebekte olumsuz bir etkisi olabileceğine ait bir veri yok ise de emziren annelerde güvenli kullanımı için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip 1 PGD'li olgularda ise doğumdan sonra ilk 24-48 saat içerisinde hipoglisemi riskine karşı gebelik öncesi günlük insülin ihtiyacının yarısı kadar bir doza inilerek gerektiğinde günlük doz gebelik öncesi düzeye doğru tedricen titre edilebilir Ancak emziren Tip 1 PGD'li olgularda hipoglisemi eğilimi vardır ve insülin ihtiyacı gebelik öncesine göre daha düşük kalabilir (57). Hipertansiyon, mikroalbuminüri veya nefropatili olgularda doğumdan sonra gebelik süresince kesilen ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri emziren annelerde güvenle kullanılabilirliğinden (73) tekrar başlanılabilir.

Tip 1 PGD'li olgularda "Postpartum Tiroidit" prevalansı yüksek olduğundan (%25) doğum sonrası 1 yıl içerisinde hiper veya hipotiroidi belirti ve bulguları yönünden uyanık olunmalı ve gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri de istenmelidir (74).

KAYNAKLAR:

1. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 2): S112-119.
2. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during later pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
3. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, et al. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3718-3724.
4. Pendergrass M, Fazioni E, DeFronzo RA. Non-insulin dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diabetes Rev* 1995;3:584-601.
5. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
6. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in gestational diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis, and treatment. *Clin Diabetes* 2007;25:57-62.
7. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 1): S42-S47
8. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl. 1): S88-S90.
9. Hod M and Yogeve Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2): S180-S187
10. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:53-78
11. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glyce-mic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-953.
12. Reader DM. Medical Nutrition Therapy and Lifestyle Interventions. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 2):S188-S193.
13. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911-916.
14. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, et al. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1753-1758
15. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. (Position Statement). *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 1):S48-S65.
16. Harris GD, White RD. Diabetes management and exercise in pregnant patients with diabetes. *Clinical Diab* 2005;23:165-168
17. Glueck CJ, Bornovali CJ, Pranikoff J, et al. Metformin, pre-eclampsia and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21: 829-836
18. Hughes RCE, Rowan JA. Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 2006;23:318-322
19. Moore TR: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2): S209-S213
20. Rowan JA, the MiG Investigators: A trial in progress: gestational diabetes: treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2): S214-S219
21. Elliot B, Langer O, Schenker S, et al. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:807-812
22. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138
23. Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34:275-291
24. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241
25. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;11:19-24

26. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007;30:771-776.
27. Yogev Y, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34:241-253
28. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2): S200–S205
29. Conway DL. *Obstetric Management in Gestational Diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2): S175–S179
30. Rouse DJ, Owen J: Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography: A Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:332–338.
31. Jazayeri A, Heffron JA, Phillips R, Spellacy WN: Macrosomia prediction using ultrasound fetal abdominal circumference of 35 centimeters or more. *Obstet Gynecol* 1999;93:523–526.
32. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98:525–538
33. Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34:323-334
34. Hod M, Merlob P, Friedman S, et al. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes*. 1991;40(Suppl 2):74-78.
35. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery: Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2): S225–S235
36. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005; 28:1851–1855
37. Gunderson EP. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl. 2): S161–S168
38. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690–1692.
39. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31:907-933
40. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes*. 1979;28:292-293.
41. Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993;20:533–547.
42. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, et al. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514–541.
43. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, et al. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265:731–736
44. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100–104
45. Wilson RD, Davies G, Desilets V, et al. Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:959–973
46. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1123–1138
47. American Diabetes Association. Modified from American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S76–S83.
48. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development—Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103–111
49. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr* 1993;122:115–119.
50. Rosenn BM, Miodovnik M. Diabetes Mellitus: Pregnancy and Complications of Diabetes Mellitus: Maternal and Fetal Implications. In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*, 3rd Edition. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004; pp 1265-1290
51. Weiss PA, Kainer F, Haas J. Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies. *Early Hum Dev* 1998;51:187-195.
52. Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS, et al. Polycythemia, hypomagnesemia, and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1986;140:798-800.
53. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, et al. Neonatal polycythemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1986;68:370-372
54. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980; 66:417-419
55. Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* 2000;17:89-94

56. Zielinsky P, da Costa MH, Oliveira LT, et al. Natural history of myocardial hypertrophy and its association with hyperinsulinism in infants of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:389-394.
57. Jovanovic L, Nakai Y. Successful pregnancy in women with type 1 diabetes: from preconception through postpartum care. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:79-97.
58. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34:293-307
59. Ekblom P, Feldt-Rasmussen U, Damm P. Pregnancy Outcome in Type 1 Diabetic Women With Microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-1744.
60. Tyden O, Eriksson UJ, Berne C. Fetal lung maturation in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol (Suppl)* 1986;277:101-106.
61. Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994;125:9-17.
62. Petersen MB, Pedersen SA, Greisen G, et al. Early growth delay in diabetic pregnancy: relation to psychomotor development at age 4. *Br Med J* 1988; 296:598-600.
63. ter Braak EW, Evers IM, Willem Erkelens D, Visser GH. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diab Metab Res Rev* 2003;18:96-105.
64. Leguizamón G, Reece EA. Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. *J Matern Fetal Med* 2000;9:70-78.
65. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:36-41.
66. Arner P, Sjöberg S, Gjøtterberg M, et al. Circulating insulin-like growth factor I in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with retinopathy. *Diabetologia* 1989;32:753-758
67. Hill DJ, Flyvbjerg A, Arany E, et al. Increased levels of serum fibroblast growth factor-2 in diabetic pregnant women with retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1452-1457
68. Schocket LS, Grunwald JE, Tsang AF, et al. The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers. *Am J Ophthalmol* 1999;128: 477-484
69. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
70. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29:906-908.
71. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283-1291.
72. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2005;105:675-685.
73. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;98:177-184.
74. Alvarez-Marfany M, Roman S, Drexler A, et al. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:10-16.