

EGE TIP



ayın kitabı

GESTASYONEL DİYABETE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör
Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

Sayı
140

**GESTASYONEL DİYABETE
MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM**

EDİTÖR
Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

140

GESTASYONEL DİYABETE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

EDİTÖR

Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

e-ISBN: 978-605-338-303-1

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 05.11.2020 tarih ve 10/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

Yayın Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü

Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı
Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü
Bornova – İzmir

Tel: 0232 311 59 21

https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz_e-yayinlar.html

Yayın Tarihi: 30.12.2020

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Gül AKTAN

Doç. Dr. Raika DURUSOY

Doç. Dr. Oğuz GÖZEN

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta: egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Doç. Dr. A. Mete ERGENOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Bilim Dalı

Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hakan KILAVUZ

Serbest Hekim
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Uzm. Dr. Gizem GENCOSMAN

Edirne Sultan 1.Murat Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Uzm. Diyetisyen Selda SEÇKİNER

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma
Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tüm gebeliklerin %3-10'u diyabet ile komplike olmaktadır. Son yıllarda tüm dünyada obezitenin artmasına paralel olarak gebeliklerde tip 2 diyabete rastlanma olasılığı da artmıştır. Tip 2 diyabet genellikle ileri yaşlarda görülmekle birlikte son yıllarda erken yaşta görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Bu nedenle gestasyonel diyabet kadar pregestasyonel diyabet sıklığı da artıyor. Gebelikte diyabet hastalarının %90'ını gestasyonel diabetes mellitus, %10'unu pregestasyonel diabetes mellitus oluşturmaktadır. İnsülinin keçfine kadar diyabetik gebelerde mortalite %30'larda ve infant mortalitesi %90'larda iken, günümüzde hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, gelişen tedavi ve takip yöntemleri ile birlikte perinatal mortalite oranları diyabetik olmayan gebelerdekine benzer oranlara ulaşmıştır. Gestasyonel diabetes mellituslu hastalarda artmış preeklampsi, makrozomi, sezaryen ile doğum ve bununla ilişkili morbiditeler bulunmaktadır. Neonatal dönemde hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve hipoglisemi gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Tedavi hedefleri, normogliseminin sağlanarak fetal, maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Tanı konulduktan sonra tedavi; tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve kilo yönetimi ile başlamaktadır. Bunun yanı sıra glisemik hedeflere ulaşmak için gerekirse ilaç tedavisi eklenmelidir. Bu kitapta gestasyonel diyabetin tanısı, maternal, fetal ve neonatal komplikasyonları, tıbbi beslenme ve medikal tedavisine yeni bir bakış açısı ile yaklaşılmasıdır. Kitabın hazırlanmasında büyük emeği geçen tüm değerli yazarlara, her türlü aşamada destek olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e, Ayın Kitabı serisinin basımına olanak sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu Başkanı ve üyelerine ve Yayın Bürosu çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Aslı Kılavuz
2020

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Gestasyonel diyabetin tarama ve tanısı

Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ.....1-20

Bölüm 2

Gestasyonel diyabetin maternal komplikasyonları

Uzm. Dr. Hakan KILAVUZ.....21-43

Bölüm 3

Gestasyonel diyabetin fetal ve neonatal komplikasyonları

Doç. Dr. A. Mete ERGENOĞLU

Uzm. Dr. Gizem GENCOSMAN.....45-61

Bölüm 4

Gestasyonel diyabette tıbbi beslenme tedavisi

Uzm. Diyetisyen Selda SEÇKİNER.....63-86

Bölüm 5

Gestasyonel diyabette medikal tedavi

Doç. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ.....87-109

GESTASYONEL DİYABETİN TARAMA VE TANISI

Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, laktojen hormon, prolaktin ve progesteron gibi diyabetojenik hormonlar; gebelikte insülin direncini artırır. Bu durum annenin glukoz depolamasını kısıtlayarak bebeğe besin geçişini artırmaktadır. Diğer yandan önceden var olan maternal diabetes mellitusu şiddetlendirir, klinik belirti oluşturmayan insülin direncini gestasyonel diyabet haline getirebilir.

Gebelikten önce tanısı konmuş olan tip 1 veya 2 diyabet olguları kronik diabetes mellitus üzerine oluşmuş gebelik olarak kabul edilir ve pregestasyonel diyabet olarak adlandırılır (1). Gestasyonel diyabet ise, tanısı gebeliğin ilk trimesterinden sonra konan diyabet olarak tanımlanabilir (2). Gestasyonel diyabetik olguların gebelik öncesinde tanı konmamış prediyabetik olgular olup olmadığı bilinmediği gibi tip 1 veya tip 2 diyabet ile ilgili olup olmadıkları da bilinmemektedir. Gestasyonel diyabet tanısı konan olguların bir kısmının, gebelik öncesinde tanısı henüz konmamış diyabetik olduğu şüphesizdir. Özellikle toplum genelinde obezite sıklığının artması ile birlikte tip 2 diyabet sıklığı da artmaktadır. Bu da gebe kalan kadınlarda tanısı konmamış olsa da diyabetin bulunabileceği şüphesini artırmaktadır (3).

Etnik gruplara ve bu gruplarda tip 2 diabetes mellitus görülme sıklığına göre değişmekle birlikte gebeliklerin

ortalama %6'sı gestasyonel diyabet ile komplike hale gelmektedir (4). Gebelikte gestasyonel diyabet sıklığını etkileyen faktörler, gebe olmayanlarda diabetes mellitus sıklığını etkileyen faktörler ile aynıdır (5). Nasıl ki popülasyonda yaş ve vücut kitle indeksinin artması ile diabetes mellitus riski artıyorsa, gebelikte de aynı faktörler gestasyonel diyabet riskini arttırmaktadır. Gestasyonel diyabet görülme sıklığını etkileyen bir diğer faktör ise tarama stratejisi, kullanılan testler ve tanı kriterleridir (6).

Gebeliğin maternal metabolizma üzerinde yaptığı etki ile kan şekeri ve insülin salgılamadaki değişiklikler nedeniyle gebelik sırasında diyabet tanısı, gebe olmayanlardan farklı olmalıdır. 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan'ın gebeliğe özgü glukoz toleransı tanı kriterlerini tanımlaması, gestasyonel diyabet için önemli bir gelişme olmuştur (7). Kriterler, ikinci trimesterde 752 gebe üzerinde uygulanan tarama ve tanı metodu ve bu gebelerin doğumdan sonra 7 yıl içinde diabetes mellitus olup olmaması dikkate alınarak oluşturulmuştur (8). Gestasyonel diyabet tanısında kullanılan kriterler zaman içinde değişiklik göstermiştir (9). 2010 yılında tanımlanan tarama ve tanı kriterleri ile tüm gebelerin %10-25'i gestasyonel diyabet tanısı almaktadır (10).

Gestasyonel diyabet, maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonların en az düzeye indirilmesi için gestasyonel diyabet olgularına tanı konması önem taşımaktadır. Tarama ve tanıda tolerans testi için verilen glukozun fetal veya maternal bir yan etkisi saptanmamış olsa da kimi anne adayları bunu kolay tolere edemeyebilir.

Özellikle vücut kitle indeksi yüksek kadınların gebelik öncesi veya erken gebelikte diyet ve egzersiz ile kilo vermesi ile gestasyonel diyabet riski azaltılabilir (11). Diğer yandan obez olmayan obstetrik popülasyonda diyet veya egzersiz

ile gestasyonel diyabet sıklığında bir azalma sağlanamamıştır (12).

Tanı konmamış diabetes mellituslu gebelerde nefropati gibi kronik diyabet komplikasyonlarına rastlanabileceği gibi ilk trimesterin hiperglisemik atakları fetal malformasyon riskini artırır (13). Bu nedenle yüksek risk içeren gruplara gebeliğin erken dönemlerinde tarama ve tanı testleri uygulanmalıdır (14).

2. GESTASYONEL DİYABET TANISINDA STRATEJİ

Tarama testi, bir hastalığın bulunma olasılığı yüksek olan kişilerin mümkün olduğunca çoğunluğunu saptamalıdır. Bu anlamda tarama testi ile, hasta olan tüm bireylere tanı konması beklenemeyeceği gibi, hasta olmayan bireylerin bazıları da yüksek riskli popülasyon içine dahil edilir. Tanı testi ise bir kişide bir hastalığın bulunup bulunmadığına karar verir. Bu durumda neden tüm olgulara tanı testi yapılmaz? Tanı testi zaman zaman pahalı, morbid, kabul edilemez veya zor olabilir. Oysa tarama testi tüm olgular tarafından kabul edilebilir derecede ucuz ve kolaydır.

- İki aşamalı tanı: Öncelikle tarama testi yapılarak düşük gestasyonel diyabet riski taşıyan olgular ekarte edilir. Yüksek risk taşıyan olgular ise tanı testine tabi tutulur. Gestasyonel diyabet taraması için en sık kullanılan test, 50 gram glukoz ile 1 saatlik tolerans testidir. İki aşamalı tanı için tüm gebelere açlık aranmaksızın 50 gram glukoz ile 1 saatlik tolerans testi yapılır. Test sonucu pozitif çıkan olgularda 100 gram glukoz ile 3 saatlik tolerans testi yapılır. Tüm tarama testlerinde olduğu gibi sınır değer düşürülürse sensitivite ve yalancı pozitiflik artar (15). 50 gram tarama testinde sınır kabul edilen değerlerin tanı üzerindeki etkisi Tablo-1'de verilmiştir (16,17).

Tablo-1. 50 gram tarama testinde sınır kabul edilen değerin tanı üzerindeki etkisi (16,17)

Sınır değeri	Tanı testi yapılma oranı	Diyabet tanısı oranı
140 mg/dL	%14	%70-88
130 mg/dL	%23	%88-99

- Tek aşamalı tanı: Gestasyonel diyabet tanısı tek bir test ile konur. Tüm gebelere bir gece açlık sonrası 75 gram glukoz ile 2 saatlik tolerans testi uygulanır. Özellikle yüksek riskli popülasyonlarda tek aşamalı tanı stratejisi tercih edilir.

Gestasyonel diyabet tanısında, tek veya iki aşamalı tanıdan hangisinin uygulanacağına dair bir konsensus yoktur.

Başta Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA) (18) olmak üzere pek çok dernek yüksek riskli olgularda gebeliğin başında tanı testi yapılmasını önermektedir. Yüksek risk kriteri olarak, gebe olmayanlardaki kriterler kullanılabilir. İlk prenatal muayenede, glikozile hemoglobin (hemoglobin A1c-HbA1c), açlık ve ikinci saat tokluk kan şekeri bakılarak yüksek riskli gebeler belirlenebilir. Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine göre HbA1c için üst limit %6,5, açlık kan şekeri için 126 mg/dL ve ikinci saat tokluk kan şekeri için 200 mg/dL alınır. Sonuçları bu değerlerin üzerinde bulunan gebelerde tanı testi yapılmalıdır.

Kullanılan tarama stratejisinin değişmesi ile gestasyonel diyabet tanısı konan gebe oranları farklı olacaktır. Bu durumda kimler gerçekten gestasyonel diyabetiktir? Önlem alınmadığında gestasyonel diyabet komplikasyonları ortaya çıkan olgular gerçek gestasyonel diyabetikler olarak düşünülebilir. Gestasyonel diyabet ile ilişkilendirilmiş komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir (19).

- Preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon
- Polihidramniyoz
- Makrozomi veya gestasyonel yaşa göre büyük infant
- Maternal ve fetal doğum travması
- Operatif doğum (sezaryen ve enstrümental doğum)
- Perinatal mortalite
- Fetal/neonatal hipertrofik kardiyomyopati
- Neonatal respiratuvar ve metabolik komplikasyonlar (hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, polisitemi)

Dört randomize çalışmanın meta-analizi ile tek aşamalı tanı stratejisi uygulanıp gereken vakalarda tedavi uygulandığında yukarıdaki gestasyonel diyabet komplikasyonlarının daha az oranda görüldüğü saptanmıştır (20).

3. GESTASYONEL DİYABET HANGİ GEBELERDE ARAŞTIRILMALI?

Gestasyonel diyabet tanısında en kolay yöntem, risk faktörlerinin araştırılması ve saptanan olgulara glukoz tolerans testi uygulanmasıdır. Gestasyonel diyabet için geleneksel risk faktörleri şu şekilde sıralanmıştır (21-23).

- Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet saptanması
- Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 üzerinde olması, gebeliğin ilk iki trimesterinde aşırı kilo alımı
- Önceki gebeliklerde kayıp veya diyabetle ilgili olabilecek komplikasyonlar görülmesi
- Gebelik seyrinde glukozüri saptanması
- Önceden yüksek ağırlıklı (4000 gram olarak tanımlanmıştır) bebek doğurmak

Yalnızca yüksek risk taşıyan gebelerde gestasyonel diyabet tanı testi yapılması düşünülebilir. Ancak gebelerin %90'ı bu risklerden en az birini taşımaktadır (24). Bu durumda yüksek risk taşıyan gebelerde test uygulanması gebelerin %10'unu tarama testi yapılmasından kurtarır. Diğer yandan

gestasyonel diyabet saptanmış gebelerin %20'sinde yukarıdaki risk faktörlerinin hiçbirine rastlanmamıştır (25).

Amerikan Diyabet Birliği (18) ilk prenatal muayenede kullanılmak için farklı kriterler oluşturmuştur:

- Yüksek vücut kitle indeksi (25 kg/m^2 ve üzeri),
- Yetersiz fiziksel aktivite,
- Birinci derece akrabalarda diyabet,
- Tip 2 diabetes mellitus prevalansı yüksek etnik gruptan olmak,
- Önceki gebelikte gestasyonel diyabet saptanmış olması,
- 4500 gram veya üzerinde ağırlıklı bebek doğurmuş olmak
- Diyabet şüphesi oluşturan tıbbi durumlar: Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, devam eden glukokortikoid tedavisi, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık, akantozis nigrikans

Bu risklerden birini taşıyan kişilerde gebeliğin başında tanı testi yapılmalıdır. Geri kalanlar düşük riskli grup olarak adlandırılır. Düşük riskli grupta gebeliğin 24-28. haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması yapılması önerilir.

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (The American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG) (26) ise yüksek risk gösterebilecek her grupta erken tanı testi uygulanmasını önermektedir. Yukarıdakilerin dışında yüksek risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- Yetersiz glukoz toleransı hikayesi: HbA1c $\geq 5,7$, bozuk açlık kan şekeri, önceki gebelikte gestasyonel diyabet öyküsü
- Bozuk lipid profili: HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyi $< 35 \text{ mg/dL}$, trigliserid düzeyi $> 250 \text{ mg/dL}$
- Çoğul gebelik
- İleri yaş gebelikleri

4. GESTASYONEL DİYABET TARAMASI HANGİ HAFTADA YAPILMALIDIR?

Gestasyonel diyabet gebeliğin ikinci yarısını komplike eden bir hastalıktır. Ancak bir gebede şiddetli tip 2 diyabet şüphesi varsa ilk muayenede bile diyabet taraması yapılabilir (14). Önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet saptanmış bir kadının sonraki gebeliğinde gestasyonel diyabet görülme olasılığı %48 bulunmuştur (27). Bu gebeler aslında tanısı tam konamamış tip 2 diabetes mellituslu vakalar olabilir. Kesinleşmiş olmamakla birlikte gestasyonel diyabet için yüksek riskli gebeleri gösteren kriterler yayınlanmıştır (14,28).

İlk muayenede tarama yapılmış ve negatif bulunmuş bile olsa gebeliğin 24-28. haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması yapılmalıdır (29).

Gebeliğin 24. haftasından önce tarama yapıldığında tanı konamayan olgular daha fazladır (30). Diğer taraftan 24. haftada tanı konup tedaviye başlanması ile 30. hafta sonrasında tedaviye başlanması arasında gebeliğin gidişi açısından ciddi fark saptanmamıştır (31).

5. GESTASYONEL DİYABET TARAMASI İÇİN KULLANILAN TESTLER

5.1. 50 gram oral glukoz ile 1 saatlik tolerans testi

50 gram glukoz ile 1 saatlik tolerans testi yapılması için gebenin açlık süresi araştırılmaz. Glukozun oral alımından 1 saat sonra alınan venöz kanda glukoz konsantrasyonu bakılır.

50 gram oral glukoz ile yapılan 1 saatlik tolerans testi tarama testidir ve sonucun pozitif bulunması durumunda tanı için 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testi yapılır.

Pozitif test sonucu için sınır 143 mg/dL olarak tanımlanmıştır (32).

Test sonucu 182 mg/dL'nin üzerinde bulunan olguların %95'inde gestasyonel diyabet saptandığından ileri test yapılmaksızın gestasyonel diyabet tanısı konabilir (17). Diğer yandan 200 mg/dL bulunan olgulara bile 100 gram oral glukoz ile tolerans testi uygulanmış ve hiçbir gebede ketoasidoz ortaya çıkmamıştır (33).

5.2. Glikozile hemoglobin (HbA1c)

Glikozile hemoglobinin gestasyonel diyabet taramasındaki etkinliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda etkin bulunurken (34) diğer çalışmalarda etkin (16) bulunmamıştır. Ancak tanı testi uygulanması için sınır değerin ne olacağı konusu halen net olarak belirlenememiştir (35).

5.3. Açlık kan şekeri

Gestasyonel diyabet temel olarak tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bir insülin direnci durumu olduğundan açlık kan şekeri konsantrasyonu iyi bir tanı yöntemi değildir. Yine de bazı gestasyonel diyabet olgularında açlık kan şekeri yüksekliği saptanmıştır.

Gestasyonel diyabet saptanan olguların %50-75'inde açlık kan şekeri düzeyi 92 mg/dL'nin üzerinde saptanmıştır (36). Bir başka çalışmada tanı testi oranını düşürmek için 24-28 hafta arasında açlık kan şekeri düzeyine bakılmıştır. Açlık kan şekeri 79 mg/dL'nin üzerinde 90 mg/dL'nin altında olan olgular tanı testine yönlendirildiğinde tüm gestasyonel diyabetik olguların %88'lik bir kısmı bu grup içinde kalmıştır. Tüm gebelerin %38'inin açlık kan şekeri düzeyleri 76 mg/dL'nin altında, %12'sinin ise 90 mg/dL'nin üzerindedir. Bu sonuçlara göre tüm gebelerin yalnızca yarısı tanı testine yönlendirilerek gestasyonel diyabetlilerin %88'ine tanı konabilir (37). Ancak bu tür bir uygulamayı rutin hale getirmek için daha farklı ırk ve risk gruplarında daha geniş kitlelerle çalışma yapmak gereklidir.

5.4. İdrar glukozu

Glukozüri araştırılması gestasyonel diyabet tanısında yararlı bir yöntem değildir. Glukozüri saptanması gestasyonel diyabet olasılığını yükseltmediği gibi saptanmaması da ekarte ettirmez (38). Gebelikte renal glukoz geri emilimi azaldığından normal kan şekeri düzeylerinde de glukozüriye rastlanmaktadır (39).

6. GESTASYONEL DİYABET TANISI İÇİN KULLANILAN TESTLER

Gestasyonel diyabet tanısı için glukoz tolerans testi kullanılır. Ancak bu testler tekrarlandığında aynı sonucu vermeyebilir (40). Hiç şüphesiz bu durum testin tutarlılığı konusunda şüphe yaratmaktadır.

Tanı için 75 gram oral glukoz ile 2 saatlik veya 100 gram oral glukoz ile üç saatlik tolerans testlerinden biri kullanılır. Testlerin tanı koydurucu sınır değerleri farklı dernek ve kuruluşlar tarafından farklı kullanılmaktadır (Tablo-2) (17,36,41).

Tablo-2. Gestasyonel diyabet tanısında kullanılan farklı kan şekeri sınırları (17,36,41)

Yaklaşım	Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
2 aşamalı 100 gr¹	95 mg/dL	180 mg/dL	155 mg/dL	140 mg/dL
2 aşamalı 75 gr²	95 mg/dL	191 mg/dL	160 mg/dL	-
1 aşamalı 75 gr³	92 mg/dL	180 mg/dL	153 mg/dL	-

¹Carpenter and Coustan, ²Kanada Diyabet Birliği (Canadian Diabetes Association-CDA), ³Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups-IADPSG)

Her ne kadar 75 gram oral glukoz ile 2 saatlik tolerans testi tek aşamalı, 100 gram oral glukoz ile üç saatlik tolerans testi iki aşamalı tanı yöntemi olarak tanımlanmış olsa da bu

ayrımın bilimsel temeli çok sağlam değildir. Tablo 2'de de görüleceği gibi Kanada Diyabet Birliği (Canadian Diabetes Association-CDA) 75 gram oral glukoz ile 2 saatlik tolerans testini iki aşamalı tanının bir parçası olarak kullanmaktadır (41). Tanı testi öncesi 3 gün karbonhidrattan zengin bir diyet önerilse de, özellikle anne adayı karbonhidrattan kısıtlanmış bir diyet uyguluyor ise bu şart değildir (42).

75 gram oral glukoz ile 2 saatlik tolerans testine başlarken alınan açlık kan şekeri 92 mg/dL'nin üzerinde saptandığı takdirde gestasyonel diyabet tanısı konur ve teste devam edilmeyebilir. Ancak 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testi için tanı koydurucu bir açlık kan şekeri tanımlanmamıştır. Ancak kan şekerinin açlıkta 125 mg/dL'nin üzerinde olması gebe olmayanlarda olduğu gibi gebelerde de diyabet için kritik değer kabul edilebilir. Ancak açlık kan şekeri sonucunu beklemek veya tolerans testinden önceki bir günde açlık kan şekeri bakmak tetkiki uygulanması daha zor hale getirir.

Glukoz tolerans testi yapılan anne adayının güvenliği için kritik bir açlık kan şekeri düzeyinden bahsedilemez.

6.1. 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testi

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testi bir standarttır ve ACOG tarafından önerilmektedir (26).

Test, 2-3 gün süre ile glukozdan kısıtlanmamış ve günlük en az 150 gram glukoz içeren diyetten sonra 8-14 saatlik açlığı takiben yapılır. Açlık sürecinde kan şekeri normal düzeylere inecek ve alınan glukozun insülin salgılatması üzerinde etki yapmayacaktır. Glukoz ölçümü için kan; açlıkta, 100 gram oral glukoz alımından sonraki 3 saat içinde birer saat ara ile alınır.

Kan glukozu ölçümünde, standart laboratuvar yöntemleri tercih edilmeli, strip ile değerlendirme yapılmamalıdır.

Stripler, kişinin kendi kan şekerini monitörize etmesi için kullanılan pratik yöntemlerdir. Tanı testlerinde kullanılması uygun değildir (43). Başlangıçta glukoz analizinde venöz tam kanda Somogyi-Nelson metodu kullanılmıştır. Plazma veya serumda çalışılan glukoz düzeyleri tam kana göre %14 daha yüksek bulunacaktır. O'Sullivan ve Mahan tarafından tam kanda tanımlanan test 1979 yılında Ulusal Diabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group- NDDG) yayını ile plazma veya seruma uyarlanmıştır (44). Ancak glukoz analizinde Somogyi-Nelson metodu ile glukoz dışı indirgeyici maddeler de ölçülmektedir. Yalnızca glukozun ölçüme dahil edilmesi için glukoz oksidaz veya heksokinaz gibi enzimatik yöntemler kullanılmaktadır. Carpenter ve Coustan 1982'de yaptıkları bir yayın ile (17) O'Sullivan ve Mahan'ın sonuçlarını enzimatik yöntemle uyarladılar. Tablo-3'de 100 gram glukoz tolerans testi için farklı sınır değerler verilmiştir.

Tablo-3. 100 gram glukoz tolerans testi için farklı sınır değerler (7,17,44)

	O'Sullivan JB, Mahan CM Venöz tam kan Somogyi-Nelson metodu	NDDG Serum veya plazma	Carpenter, Coustan Enzimatik Metod
Açlık	90	105	95
1.saat	165	190	180
2.saat	154	165	155
3.saat	125	145	140

NDDG, Ulusal Diabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)

Elde edilen dört sonuçtan en az iki tanesinin limitler üzerinde bulunması gestasyonel diyabet tanısı koydurur. Bu limitler çerçevesinde limitleri geçen kaç değer gestasyonel

diyabet tanısı koyduracağı konusu tartışmalıdır. Bu kritere göre tanı konup tedavi planlanan olgularda gebeliğin indüklediği hipertansiyon, makrozomi, omuz distozisi gibi diyabet komplikasyonlarını önlemede başarılı olunmuştur (7). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testinde tek bir yüksek değer in de gestasyonel diyabet komplikasyon riskini artırdığı saptanmıştır (45). Bazı klinisyenler aşılması tek limiti tedavi etmeye yönelmiş ise de bunun olgular için yararlı olup olmadığı netleşmiş değildir (14).

6.2. 75 gram oral glukoz ile 2 saatlik tolerans testi

Gestasyonel diyabet tanısında kullanılan 100 gram oral glukoz ile 3 saatlik tolerans testini takiben pek çok tanı şeması üzerinde çalışılmıştır. Bunlar arasında 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği 75 gram oral glukoz ile 2 saatlik tarama testi de bulunur (46). Bu çalışmada maternal ve fetal komplikasyonlar dikkate alınmamış, gebe olmayanlarla aynı limitler kullanılmıştır. Gebelerde test için kullanılan limitler ile tanı konulan ve tedavi edilen olgularda önlenebilen komplikasyonları dikkate alınarak tekrar tanımlayan, Hiperglisemi ve gebelikte olumsuz sonuçlar (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome-HAPO) çalışması (47) olmuştur. Bu çalışma 9 ülkede, 24-32 hafta arasında test uygulanan 23 bin gebe üzerinde yapılmıştır (9). Çalışmada şeker sonuçları ile makrozomi, primer sezaryen, preeklampsi, omuz distozisi, neonatal hipoglisemi, kordon kanında C peptid düzeyi ve neonatal vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Tek limitin aşıldığı gebelerde, tüm değerleri normal olanlara göre makrozomi ve preeklampsi iki, geç dönem maternal komplikasyonlar üç, erken doğum ve sezaryen oranları 1,5 kat sık bulunmuştur (48).

Oral alınan 75 gram glukoz ile yapılan 2 saatlik kan şekeri takibinde limitlerin üzerinde tek değer saptanması tanı

koydurucudur. Test için üst limitler Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups- IADPSG) tarafından şöyle belirlenmiştir (9):

- Açlık kan şekeri, 92 mg/dL
- 1. saat kan şekeri, 180 mg/dL
- 2. saat kan şekeri, 153 mg/dL

Bu kriterler uygulandığında ABD'de yaşayan gebelerin yaklaşık %18'i gestasyonel diyabet olarak tanımlanacaktır ki bazı populasyonlarda bu oran daha da yüksek saptanacaktır (49). Oran yüksek olmakla birlikte bunun en önemli nedeni toplumsal obezite sıklığının artmasıdır. Bu nedenle test limitlerinin değiştirilmesi değil, obezite ile mücadelenin ön planda tutulması gerekir.

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneğinin tanı kriterleri; Dünya Sağlık Örgütü (50), Uluslararası Jinekoloji Obstetri Federasyonu (51) ve Amerikan Endokrinoloji Cemiyeti (52) gibi pek çok kuruluş tarafından kabul görmüştür.

Bu tanı testi, tanı ve gebelikte diyabet komplikasyonlarını önleme açısından 100 gram oral glukoz tolerans testine göre daha etkindir (53). Limitler her ne kadar biraz daha düşük konmuş olsa da tek bir limitin aşılması tanı için yeterli bulunmuştur (36).

Bu kriterlerle gestasyonel diyabet tanısı konup tedavi edilenlerde fetal komplikasyonların azaltılabildiği saptanmış olmakla birlikte maternal komplikasyonlara dair yeterli çalışma bulunamamıştır. Tek basamaklı tanı testi veya iki basamaklı tanı testi ile tanı konup tedavi edilen gebelerde komplikasyonların hangi oranda önlenebildiğine dair yeterince karşılaştırmalı çalışma yoktur (54).

7. HİPEROZMOLAR ORAL GLUKOZU TOLERE EDEMEYEN GEBELER

Tolerans testi için oral olarak alınan hiperozmolar glukoz solüsyonu nadir olgularda mide iritasyonu ve midenin geç boşalmasına bağlı olarak bulantı ve kusmaya neden olabilir (55). Bulantı nedeniyle testi tolere edemeyenler için bir çözüm, solüsyonun kırılmış buz ile verilmesi olabilir. Solüsyonun soğuk olması içilmesini kolaylaştırır. Farklı lezzetlerde hazırlanmış glukoz solüsyonları yanı sıra tatsız glukoz polimerleri kullanmak da iyi bir yaklaşım olabilir (56). Herhangi birini uygulayamayan gebelerde bir süre sonra, antiemetik verilerek test tekrarlanabilir. Hiçbirinin uygulanmadığı olgularda intravenöz glukoz ile test yapılabilir (57). Ancak intravenöz uygulama sonrasında limitlerin belirlenmesi için yeterince çalışma yapılmamıştır.

Gastrik bypass operasyonu sonrası dumping sendromu gelişen olgular da oral glukoz alımını tolere edemez (58).

Buna rağmen oral glukoz alımını reddeden olgularda açlık yanı sıra postprandial bir ve ikinci saat kan şekeri monitörize edilebilir. İnsülin direnci 24. haftada başlar, tarama testleri 24-28. haftalar arasında uygulanır, 32. haftada pik yapar. Bu nedenle monitörizasyonun bir kez yapılması ile yetinilmemeli, 24-32. haftalar arasında haftalık olarak tekrarlanmalıdır. Açlık kan şekeri HbA1c de eklenebilir.

Yalancı negatiflik olasılığı göz önüne alınarak tarama testi tekrarlanmalı mıdır? Taramada negatif bulunan olgular ilerleyen dönemde tekrar tarama yapıldığında yeni gestasyonel diyabet tanıları konmuştur (59). Ultrason bulguları şüpheli olgularda test tekrarlanabilir ancak taramanın her gebede tekrarlanması önerilmez.

Kaynaklar

1. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 2): 1-167.

2. Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 197-201.
3. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 562-8.
4. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, et al. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1201-7.
5. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): 141-6.
6. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 579-84.
7. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
8. O'Sullivan JB: Subsequent morbidity among gestational diabetic women. Sutherland HW, Stowers JM. In *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*, New York: Churchill Livingstone, 1984, 174-80.
9. Metzger BE, Gabbe SG. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 676-82.
10. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103 (2): 176-85.
11. Guo XY, Shu J, Fu XH, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. *BJOG* 2019; 126 (3): 311-20.
12. Langer O. Prevention of obesity and diabetes in pregnancy: is it an impossible dream? *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218 (6): 581-9.
13. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first

- detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (5): 1165-71.
14. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131 (2): e49-e64.
 15. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, et al. Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 (5): 1031-5.
 16. Donovan L, Hartling L, Muise M, et al. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2013; 159: 1-8.
 17. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.
 18. American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes. Chapter 2 in *Standards of medical Care in Diabetes – 2016*. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): 13-22.
 19. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47 (4): 307-12.
 20. Saccone G, Khalifeh A, Al-Kouatly HB, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 25: 1. <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20> (accessed on March 2020)
 21. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278 (13): 1078-83.
 22. Retnakaran R, Shah BR. Impact of Twin Gestation and Fetal Sex on Maternal Risk of Diabetes During and After Pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39 (8): 110-1.
 23. Kiani F, Naz MSG, Sayehmiri F, et al. The Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A. *Int J Womens Health* 2017; 5 (4): 253-63.
 24. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of

- 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (4): 798-802.
25. Chevalier N, Fénichel P, Giaume V, et al. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diabetes Metab* 2011; 37 (5): 419-25.
 26. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 406–16.
 27. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (3): 310-7.
 28. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (suppl 1): S13-S28.
 29. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160 (6): 414-20.
 30. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-48.
 31. Palatnik A, Mele L, Landon MB, et al. Timing of treatment initiation for mild gestational diabetes mellitus and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):560. e1-8.
 32. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, et al. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116 (7): 895-900.
 33. Cheng YW, Esakoff TF, Block-Kurbisch I, et al. Screening or diagnostic: markedly elevated glucose loading test and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006(11); 19: 729-34.
 34. Uncu G, Ozan H, Cengiz C. The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995; 22 (3): 230-4.

35. Rajput R, Yadav Y, Rajput M, et al. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (1): 104-7.
36. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 35 (3): 526-8.
37. Zhu WW, Fan L, Yang HX, et al. Fasting plasma glucose at 24-28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2038-40.
38. Buhling KJ, Elze L, Henrich W, et al. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (2): 145-8.
39. Gribble RK, Meier PR, Berg RL. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (3): 405-10.
40. Riccardi G, Vaccaro O, Rivellese A, et al. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *Am J Epidemiol* 1985;121(3):422-9.
41. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168-83.
42. Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M. Oral glucose tolerance test and the preparatory diet. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (5): 1052-4.
43. Carr S, Coustan DR, Martelly P, et al. Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 727-31.
44. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
45. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, et al. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (3): 287-97.

46. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15 (7): 539-53
47. HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 358: 1991-2002.
48. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, et al. ATLANTIC-DIP: Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 153-60.
49. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 751–53.
50. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Published in 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/ (Erişim tarihi: Mart 2020).
51. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. *Intl J Gyn Obstet* 2015; 131 (Suppl 3): 173-211.
52. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (11): 4227–49.
53. Caissutti C, Khalifeh A, Saccone G, et al. Are women positive for the One Step but negative for the Two Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97: 122-34.
54. Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Curr Diab Rep* 2017;17(10):85.
55. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63 (1): 73-4.

56. Reece EA, Gabrielli S, Abdalla M, et al. Diagnosis of gestational diabetes by use of a glucose polymer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 383-4.
57. Carpenter MW. Testing for gestational diabetes. Chapter 15. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes in Women* 3rd edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 211-26.
58. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (2): 189-201.
59. Kurtbas H, Keskin HL, Avsar AF. Effectiveness of screening for gestational diabetes during the late gestational period among pregnant Turkish women. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37 (6): 520-6.

GESTASYONEL DİYABETİN MATERNAL KOMPLİKASYONLARI

Uzm. Dr. Hakan KILAVUZ

Serbest Hekim

Kadın Hastalıkları ve Doğum

1. GİRİŞ

Son yıllarda tıbbi bilgi ve teknolojinin ilerlemesinin gebelikteki en büyük yararı gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisinde görülmüştür. 1921 yılında insülinin keşfinden önce diyabet gebelikte hem anne hem bebek sağlığını ciddi şekilde etkileyen ve anne ve bebek ölümlerine neden olan bir hastalıktı.

Gestasyonel diyabet, gebeliğin ikinci yarısında glukoz intoleransı olarak tanımlansa da pregestasyonel diyabet ile ayırımını yapmak çok kolay değildir (1). İlk kez gebelik sırasında tanı konmuş olması, gestasyonel diyabetin ilk kez gebelikte ortaya çıktığını göstermez (2). Gestasyonel diyabet, gebeliğin ağırlaştırdığı bir insülin direncidir. Gestasyonel diyabet tanısı almış anne adaylarında gözlenen komplikasyonlar, kronik diyabet komplikasyonlarından kolayca ayırt edilemez, üstelik ikisi de benzer komplikasyonları benzer oranlarda ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle gestasyonel diyabetin maternal komplikasyonları başlığı altında gebelikte diabetes mellitusun maternal komplikasyonlarına da değinilecektir.

Gebeliklerin %0,3'ü pregestasyonel (3), %4-8'i gestasyonel diyabet ile komplikedir (4, 5). Gebelikte diyabet, yüksek fetal ve maternal komplikasyonları nedeniyle tüm klinisyenler tarafından dikkate alınmalıdır.

2. PREGESTASYONEL DİYABET

Pregestasyonel diyabet için pek çok sınıflandırma yapılmıştır. Ancak maternal ve fetal komplikasyonlar için en önemlisi vasküler komplikasyonlardır. Dr. Priscilla White'ın kendi soyadı ile bilinen sınıflaması (Tablo-1) bu açıdan en iyi olan ve en sık kullanılanıdır (6).

Pek çok yerde kullanılmakla birlikte White sınıflamasının klinik yönetimdeki yararı sınırlıdır. Önceden diyabetik olan olgular, kaç yaşında ve kaç yıllık diyabetik olduğuna bakılmaksızın yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilmelidir. Vasküler komplikasyonların varlığı, maternal ve fetal risklerin yüksek olduğunu düşündürse de yokluğu bir sorun olmayacağını garantisini vermez.

Tablo-1. Priscilla White sınıflaması

Sınıf	Başlangıç yaşı	Hastalık süresi	Damarsal Hastalık
Gestasyonel Diyabet			
A1	Herhangi bir yaş	Gebelik boyunca	Yok (Diyetle kontrol altında)
A2	Herhangi bir yaş	Gebelik boyunca	Yok (İnsülinle kontrol altında)
Pregestasyonel Diyabet			
B	20 yaş ve sonrası	10 yıl altı	Yok
C	10-19 yaşlar arası	10-19 yıl arası	Yok
D	10 yaş öncesi	20 yıldan fazla	Nonproliferatif retinopati
F	Herhangi bir yaş	Herhangi	Diyabetik nefropati
H	Herhangi bir yaş	Herhangi	İskemik kalp hastalığı
R	Herhangi bir yaş	Herhangi	Proliferatif retinopati
T	Herhangi bir yaş	Herhangi	Böbrek transplantlı

Pedersen'in sınıflandırması ise gebelikte kötü prognostik belirtileri sıralamaktadır (7).

- 1) Klinik pyelonefrit: İdrar testi ile doğrulanmış, 39°C üzerinde ateş ile sezaryene alınan idrar yolu enfeksiyonu olguları
- 2) Prekoma: Diyabetik ketoasidoz veya ciddi asidozu olan olgular
- 3) Preeklampsi: Aşağıda sıralanan üç bulgudan en az ikisine sahip olan olgular
 - a) Doğumdan en az 5 gün önce başlamış 150/100 mmHg'nin üzerinde yüksek kan basıncı
 - b) Doğumdan en az 1 gün önce başlamış %0,1 üzerinde proteinüri
 - c) Ödem veya 20 kg üzerinde kilo alımı
- 4) İhmalkarlık: İlk tıbbi bakımı doğumda gören veya psikopatoloji, düşük entelektüel düzeyli, düşük sosyoekonomik çevreden gelen ve ilk tıbbi bakımına doğumdan 60 gün veya daha kısa süre önce gelen diyabet olguları

Bunlar içinde en kötü prognoz gösterenler ihmalkar olgulardır. Tahmin edilebileceği gibi bu bulgular olgulara yarar sağlamaktan ziyade merkezlerin tedavi etkinliklerinin kıyaslanmasında yararlı olabilir.

Diyabetin en gerçekçi sınıflaması tip 1 ve tip 2 olarak yapılan sınıflamadır:

- A. Tip 1 diabetes mellitus (İnsülin bağımlı veya jüvenil diyabet): İnsülin bağımlı sözü, insülin ile tedavi edilen anlamına gelmez. İnsülin kullanmadığında diyabetik ketoasidoz olacağı düşünülen olgular insülin bağımlı olarak adlandırılır. Temelinde pankreas adacık hücrelerinin sıklıkla otoimmün nedenli disfonksiyonudur. İlk tanı her zaman olmasa da sıklıkla 10-30 yaş arasında konur. Tip 1 diyabetiklerde vasküler komplikasyonlara

rastlanma riski tip 2 diyabetiklere göre daha yüksektir. Bu nedenle maternal ve fetal komplikasyonlar açısından riskleri daha yüksektir.

- B. Tip 2 diabetes mellitus (İnsülin bağımlı olmayan veya yetişkin tipi diyabet): Temel sorun insülin üretiminde değil insülin reseptörleri veya postreseptör düzeyindedir. Bu nedenle insülin direnci olarak adlandırılır. Zamanla insülin üretiminde bozulma yaşanabilir. İnsülin ile tedavi edilmeleri gerekebilir ve bu tip 2 diyabet tanısını değiştirmez. Ancak insülin kullanılmadığında diyabetik ketoasidoz ortaya çıkıyor ise tip 1 olarak ele alınabilir. Genellikle tip 2 diyabetikler diğerlerine göre daha obez ve ileri yaşlıdır.

Son yıllarda obezitenin artmasına paralel olarak gebeliklerde tip 2 diyabete rastlanma olasılığı da artmıştır (8). Tip 2 diyabet genellikle ileri yaşlarda görülmekle birlikte son yıllarda erken yaşta tip 2 diyabet sıklığı da giderek artmaktadır (9). Bu nedenle gestasyonel diyabet kadar pregestasyonel diyabet sıklığı da artıyor.

Pregestasyonel tip 1 ve tip 2 diyabet sıklığının artması ve erken yaşlara kayması, gestasyonel diyabet kadar gebelikte diyabete bağlı maternal komplikasyonların da artışına neden olmuştur.

3. GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

3.1. Mortalite

İnsülinin keşfinden önce diyabetik gebeliklerin yarısı ölümcül idi (10). İnsülinin keşfinden sonra hızla azalan mortalite 2000'li yıllarda %0,04'e düşmüştür (11). Azalmış olan bu oran bile, diyabetik olmayan birindeki maternal mortalite oranı ile gebe olmayan bir diyabetlinin 40 haftalık mortalitesi toplamının dört katından fazladır. Maternal mortalite özellikle önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda daha

yüksektir. Bu nedenle özellikle koroner kalp hastalığı saptanmış olan diyabetikler gebelik sırasında kardiyoloji hekimi tarafından konsülte edilmelidir.

3.2. Kötü glukoz kontrolüne bağlı komplikasyonlar

3.2.1. Hiperglisemi ve ketoasidoz

Gebelikte maternal komplikasyonların pek çoğu hiperglisemiden kaynaklanır. Gestasyonel diyabetin yönetiminde en önemli amaç gebeyi öglisemik tutmak olmalıdır. Bunun için klinisyenin, gebeliğin diyabetojenik özelliklerini dikkate alması kaçınılmazdır. Gebeliğin ilk trimesterinden itibaren açlık kan şekeri düşük, tokluk kan şekeri yüksek olma eğilimindedir (12). Toklukta kan şekerinin daha fazla artması ve bu artışın uzun sürmesi plasental hormonların oluşturduğu insülin direncine bağlanabilir (13). Gebeliğin özellikle ikinci yarısında insülin gereksiniminde belirgin artış olur (14).

Gestasyonel diyabet olgularında ketoasidoz nadir görülen bir komplikasyondur. Ketoasidoz, tip 1 diyabetik gebelerde daha sık görülür. Gestasyonel diyabetik gebelerde ise ciddi enfeksiyonlar, travma ve kardiyovasküler acillere eşlik edebilir. İdrar yolu enfeksiyonlarına sık rastlanır. Pyelonefrit ile komplike olmuş gestasyonel diyabetiklerde, hiperglisemi ve ketoasidoz görülebilir. Bu ketoasidoz, hiperemezis gravidaruma bağlı gelişene göre daha ileri haftalarda ortaya çıkar. Bu nedenle gestasyonel diyabetten kaynaklanan ketoasidoz, bebeğin bilişsel fonksiyonları üzerinde etkili olmayacaktır (15). Perinatal mortalitenin en önemli nedeni ketoasidoz olduğundan tedavisi çok önemlidir. Ketoasidozun temel nedeni aşırı glukoz alımı değil yetersiz insülin verilmesidir. Bu nedenle yağ dokusundan hızla glukoneojenez başlar ve yan ürün olarak asetoasetat ve beta hidroksibütirat gibi keton cisimleri artar. Diyabetik ketoasidozda ozmotik diürece bağlı bir dehidratasyon

olduğundan intravenöz hidrasyon sağlanmalı ve insülin infüze edilmelidir (16).

3.2.2. Hipoglisemi

Gebelikte hipoglisemi, kan şekeri 60 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanabilir. Kan şekeri insülin ile kontrol edilen olgular dışında hipoglisemiye nadiren rastlanır. Bu nedenle gestasyonel diyabetiklerde gebeliğin ikinci yarısında, pregestasyonel diyabetiklerde ilk yarısında daha sık karşılaşılr (17).

Az miktarda şeker verilerek kan şekeri yükseltilebilir ancak bu kan şekerinde dalgalanmalara yol açacaktır. Amerikan Diyabet Birliğı (American Diabetes Association-ADA) hipoglisemi tedavisi için 250 ml yağsız, şekerli süt verilmesini önermektedir. Şekerin süt içinde verilmesi kan şekerinin yükselmesini zamana yayabilir.

Maternal hipoglisemi, komadan konfüzyona kadar birçok soruna yol açabilir ve düşme ve travmalarla sonuçlanabilir. Bu nedenle hipoglisemiden korunmak, hipoglisemiyi tedavi etmek kadar önemlidir.

3.3. Pregestasyonel diyabete bağlı komplikasyonlar

3.3.1. Nefropati

Diyabetik nefropati tanısı, günde 300 mg veya üzerinde albüminüri ile konur. Gerek tip 1 gerek tip 2 diyabet seyrinde ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabetik olgularda nefropati daha geç ortaya çıktığından, diyabetik nefropati ile komplike gebeliklere tip 1 diyabetik olgularda daha sık rastlanır. Tüm pregestasyonel diyabetiklerin %23'ünde gebeliğin ilk yarısında nefropati olarak tanımlanabilecek düzeyde proteinüri saptanmıştır (18). Proteinden kısıtlanmış diyet, nefropati gelişiminin önlenmesinde etkili bulunmuştur. Ancak gebelikte protein kısıtlaması önerilmez (19). Nefropatinin geciktirilmesinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin-converting

enzyme-ACE) inhibitörleri, hipertansif olmayan diyabetiklerde etkili bulunmuştur (20). Ancak gebelikte ACE inhibitörleri, potansiyel fetal yan etkileri nedeniyle kontrendikedir.

Sağlıklı bir gebelikte renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon artar. Diyabetik nefropatili bir gebede proteinüri artarak son trimesterde günlük 5 grama kadar çıkabilir. Bu gebeliğin doğal bir etkisi değil nefropatiyi şiddetlendiren bir etkidir. Nefropatiye bağlı proteinüri, preeklampsi tanısı koymayı zorlaştırır. Diğer yandan doğumdan sonra olguların çoğunda böbrek sağlığı gebelik öncesi durumuna döner (21).

Diyabetik nefropati, gebelik için kötü prognostik bir diyabet komplikasyonudur (18). Perinatal mortalite, erken doğum gereksinimi, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi riskleri artar.

Gebelikte protein alımı artırılmaktadır. Diğer karbonhidrat alımı sınırlanan diyabetiklerin kalori gereksinimini karşılamada proteinlere ağırlık verilmektedir. Bu, diyabetik gebeliklerde nefropatinin ilerlemesine neden olur. Protein alımı kısıtlanmaya çalışılsa da gebelikte günlük 60 gramın altına inilmesi önerilmez (18). Diyabetik gebeler proteinüri açısından gebeliğin erken haftalarında kontrol edilmelidir. Önceden tanısı konmamış nefropati olguları ilerleyen gebelik haftalarında yanlış preeklampsi tanısı alabilir. Gebeliğin ikinci yarısında ilk kez proteinüri saptanan gebelerde diyabetik nefropatiyi ekarte etmek için 24 saatlik idrarda protein/kreatinin oranı bakılabilir. 30 mg/gr üzerindeki değerler preeklampsideen ziyade diyabetik nefropatiyi düşündürür (22). Ancak gebeliğin ilk trimesterinde albüminüri saptanan diyabetik gebelerde ilerleyen haftalarda preeklampsi riskinin artmış olduğunu da unutmamak gerekir (23).

3.3.2. Retinopati

Diyabetik retinopati, retinal damarların bir mikrovasküler hastalığıdır. Glikozile hemoglobin (hemoglobin A1c-HbA1c) düzeyi ile retinopati sıklığı arasında bir ilişki saptanmıştır (24). Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabet seyrinde uzun vadede retinopati sıklığı artar (25).

Gebeliğin retinopatinin progresyonu üzerindeki etkisi henüz net olarak belirlenebilmiş değildir. Gebelikte ve gebelik dışında her olguda proliferasyonun ilerlemesi, retinopatinin hiperglisemiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (26). Hipertansiyon gebelik sırasında retinopatinin proliferasyonundan sorumlu olabilir (27). Gebeliğin değişik haftalarında en az iki defa retina muayenesi yapılan diyabetik gebelerde retinopatinin ilerlediği saptanmıştır (28).

3.3.3. Nöropati

Gebelikte hangi diyabetik nöropatilerin sık görüldüğü hakkında elimizdeki veriler çok sınırlıdır. Otonom nöropati; mesane ve gastrointestinal sistem fonksiyon bozuklukları ile kendini gösterebilir. Gastroparezi; mide boşalmasında gecikme, dolgunluk, bulantı ve kusma şeklinde belirti verebilir (29). Diyabetik gebelerde nöropatiye bağlı gastrik semptomlar tanımlanmıştır (30).

Diyabetiklerde en sık rastlanan nöropati, periferik sinirleri tutandır. Genellikle duyuşal nöropati olup parestezi ve uzun vadede anesteziye neden olabilir. Genellikle alt ekstremitayı tutar ve ülserasyon ve derin enfeksiyonlarla ampütasyona neden olabilir.

3.4. İdrar yolu enfeksiyonu

Diyabetin komplike ettiği gebelerde, diyabetik olmayanlara göre belirgin oranda daha fazla üriner enfeksiyonlara rastlanır. Pregestasyonel diyabetik gebelerin %3'ünde gebelik seyrinde pyelonefrit geliştiği saptanmıştır (31). Özellikle yetersiz kontrol edilen gebelerde hiperglisemi ve ketoasidoz idrar yolu enfeksiyonu riskini artırmaktadır.

3.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon, nefropatinin eşlik ettiği diyabetlilerde sık rastlanan bir sorundur. Diyabet, nefropati olmadığı durumlarda da hipertansiyon riskini artırır. Nefropatinin eşlik ettiği diyabetiklerin gebeliğinde %50, nefropatinin olmadığı diyabetiklerin gebeliğinde %10-20 oranında preeklampsi gelişebilir (32). Vasküler komplikasyonları olmayan pregestasyonel diyabetiklerin %8, gestasyonel diyabetiklerin ise %2,5'unda preeklampsi gelişecektir (31). Vasküler komplikasyonların eşlik ettiği diyabetik gebelerde ise %30 oranında preeklampsiye rastlanır (33).

Hiperglisemi ve gebelikte olumsuz sonuçlar (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome-HAPO) çalışması, gestasyonel diyabetin preeklampsi riskini artırdığını göstermiştir (34-36). Gestasyonel diyabetin nedeni, gebelik öncesinde başlamış ve gebelikte artmış olan insülin direncidir. Artmış insülin direnci, preeklampsi gelişme riskini de artırır (37). İnsülin direnci ile preeklampsi arasında belirgin bir ilişki (OR = 1.3-3.1) saptanmıştır (38).

3.6. Hidramniyoz

Pregestasyonel diyabetiklerin %18, gestasyonel diyabetiklerin %2'sinde polihidramniyoz saptanmıştır (31). Ancak amniyon sıvısı volümünün noninvaziv yöntemlerle ölçümünün çok başarılı olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Polihidramniyoz oluşumunda maternal hipergliseminin yol açtığı fetal ozmotik diürezin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemik dönemde polihidramniyotik olan olguların kan şekeri düzenlendikten sonra amniyon sıvı volümünün azaldığı saptanmıştır (39). Polihidramniyoz ile amniyotik sıvıdaki glukoz düzeyleri üzerine de çalışma yapılmıştır (40). Diyabetik olmayan gebelerde polihidramniyoz genellikle konjenital anomalilerle ilişkilidir. Diyabetik gebelerde saptanan polihidramniyozun da konjenital anomalilerle ilişkili olabileceği kuşkusuzdur. Her ne kadar kontrolsüz kan şekeri akla gelse de diyabetik

gebelerde konjenital anomalilerin arttığı göz önünde bulundurularak, taramadan kaçınmamak gerekir. Polihidramniyoz, maternal solunum sıkıntısını artıran bir sorundur. Konjenital malformasyon saptanmamış polihidramniyozlarda boşaltıcı amniyosentezin tedavideki yeri tartışmalıdır.

4. DOĞUM SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diyabetin tanımı gereği doğumdan sonra maternal kan şekerinin normal seyretmesi gerekir. Doğum sonrası erken dönemde gebeliğin endokrinolojik etkileri ortadan kalkacak ve glisemik kontrol iyi seyredecektir. Ancak gestasyonel diyabetin gebelik öncesinde prediyabetik veya yüksek insülin direnci olduğunu düşünürsek izleyen yıllarda diabetes mellitus gelişmesi, diabetes mellitus komplikasyonlarının ortaya çıkması, yineleyen gebeliklerde gestasyonel diyabet görülme riski yüksek olacaktır. Ancak bu komplikasyonları önlemek için gestasyonel diyabetiklerin doğum sonrası optimum izlemi standardize edilmemiştir (41). Doğum sonrası iyi kilo kontrolü sağlanarak insülin direncinin klinik diabetes mellitus haline gelmesi önlenebilir (42).

4.1. Gestasyonel diyabetin yinelemesi

Gestasyonel diyabetin prevalansı %4-8'dir (4,5,43). Oysa önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet saptanan gebelerde bu oran %30-70 arasında bulunmuştur (44-47). Gestasyonel diyabeti tekrarlayan olgularda, tekrarlamayanlara göre anne yaşı daha ileri, gebelik sayısı daha fazla ve gebelikler arasında kilo alımı daha fazla bulunmuştur (48).

4.2. Uzun dönem riskleri

4.2.1. Puerperal glukoz intoleransı

Gestasyonel diyabetik kadınların ortalama üçte birinin puerperal dönemde kan şekeri yüksek seyreder (49-51).

4.2.2. Metabolik sendrom

Gestasyonel diyabetiklerde uzun vadede metabolik sendrom, aterojenik lipid profili ve damarsal komplikasyonlara daha sık rastlanır (52-54). Doğum sonrası 5-10 yıl içinde gestasyonel diyabetiklerin %30'unda metabolik sendrom geliştiği saptanmıştır (47).

4.2.3. Tip 2 Diabetes mellitus

Gestasyonel diyabetiklerde doğum sonrası ilerleyen yıllarda diabetes mellitus gelişme riski yüksektir (55). Riskin ortalama 7 kat yüksek olduğu saptanmıştır (56). Tablo 2'de postpartum tip 2 diyabet görülme oranları verilmiştir.

Tablo-2. Postpartum tip 2 diyabet görülme oranı (57)

Postpartum süre	Gestasyonel diyabetikler	Normoglisemik gebelikler
9. Ay	%3,7	-
15. Ay	%4,9	-
5. Yıl	%13,1	-
9. Yıl	%18,9	%2

Doğumdan sonraki yıllarında tip 2 diabetes mellitus tanısı almış kadınların %10-30'u gebelikleri sırasında gestasyonel diyabetik olduğu saptanmıştır (58).

4.2.3.1. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için risk faktörleri

4.2.3.1.1. Vücut Kitle İndeksi: Gestasyonel diyabetiklerde postpartum tip 2 diabetes mellitus gelişiminin en iyi antropometrik risk göstergesi,

vücut kitle indeksidir (59,60). Gestasyonel diyabetik kadınlarda ilerleyen yıllarda vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olanların tip 2 diabetes mellitus tanısı alma oranı %50-75 iken, altında olanlarda %25 civarındadır (61-63).

4.2.3.1.2. İnsülin Gereksinimi: Tip 2 diabetes mellitus gelişme riskini belirleyen bir diğer değişken gebelik ve erken postpartum dönemde glukoz regülasyonu için insülin gereksiniminin olup olmamasıdır (60).

4.2.3.1.3. Antikor ve antijenlerin pozitif olması: Glutamik asid dekarboksilaz, insülinoma antijen 2 gibi antikor veya antijenleri pozitif olanlarda tip 2 diabetes mellitus görülme olasılığı daha yüksektir (64).

4.2.3.1.4. Yüksek kan şekeri düzeyleri: Gebelik seyri ve postpartum dönemde açlık ve oral glukoz tolerans testi sırasında açlık ve test sırasındaki glukoz düzeyleri yüksek saptanan olgularda ileride tip 2 diabetes mellitus tanısı konma oranı daha yüksektir (65).

4.2.3.1.5. Gebelik sayısı: Gestasyonel diyabet tanısı ile geçirilen her gebelik, tip 2 diabetes mellitus saptanma oranını üç kat artırır (66). Yüksek insülin direnci ile geçirilen her gebelik döneminde insülin salgılayan beta hücrelerinin hasara uğrayıp işlevlerinin azalmasına bağlı olarak tip 2 diabetes mellitus oluşma riski artar.

4.2.3.2. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda izlem

Gestasyonel diyabetli gebelik geçiren kadınlarda tip 2 diabetes mellitus profilaksisi için uzun dönem izlem önerilir (57,67,68).

Amerikan Diyabet Birliği, gestasyonel diyabetik gebeliğin sonlanmasından 4-12 hafta sonra 75 gram glukoz ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılmasını önermektedir (57). Açlık kan şekeri bakılması daha az zaman aldığından ve daha ucuz olduğundan, glukoz tolerans testine göre daha kabul edilebilir bir testtir. Yine HbA1c ölçümü de aç gelmek istemeyen bir kişi için daha kolay uygulanabilir bir testtir. Açlık kan şekeri veya HbA1c bakılması glukoz tolerans testine alternatif olabilir mi? Açlık kan şekeri ile diabetes mellitus tanısı konabilirse de bozulmuş glukoz metabolizması olgularında açlık kan şekeri normal

bulunabilir. Bu da taramanın yalancı negatifliğini artırmaktadır. Açlık kan şekeri HbA1c eklenmesi ile bunun önüne geçilebileceği düşünülebilir. Ancak peripartum eritrosit döngüsü hızlandığından HbA1c de iyi bir tarama yöntemi değildir (69). Testin postpartum 4-12 haftalar arasında uygulanması hasta uyumunu zorlaştırabilir. Bu durumda testin erken postpartum yapılması düşünülebilir. Şüphesiz doğum sonrası hospitalizasyon devam ederken uygulanması testin uyumunu artıracaktır. Ancak erken postpartum glukoz tolerans testi sonuçlarının güvenilirliği açısından daha çok çalışmaya gereksinim vardır (70).

Glukoz tolerans testi sırasında emzirmenin test sonuçları üzerinde etkisi olup olmadığı düşünülebilir. Ancak süt vermenin test sonuçları üzerindeki etkisi kabul edilebilir düzeydedir. Postpartum 6-9. haftalar arasında glukoz tolerans testi yapılan gestasyonel diyabetik annelerde test sürecinde emzirmenin kan şekeri %5 oranında etkilediği saptanmıştır (71). Kan şekeri %5 düşük çıkması ancak borderline test sonuçları üzerinde etkili olabilir. Bu durumda test sonucu sınırda değerler gösteriyorsa anneye laktasyonun bitiminden sonra testi tekrar yaptırması gerektiği söylenebilir.

- Diabetes mellitus
 - Açlık kan şekeri 126 mg/dL üzerinde veya
 - İki saat içinde kan şekeri 200 mg/dL üzerinde
- Prediyabet
 - Bozuk glukoz toleransı
 - Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL arasında veya
 - İki saat içinde kan şekeri 140-199 mg/dL arasında
 - Bozuk açlık glukozu
 - Yalnızca açlık kan şekeri bakılanlarda 100-125 mg/dL arasında
 - HbA1c %5,7-6,4 arasında

Sonuçları normal bulunan olgulara 3 yılda bir taramanın tekrarlanması önerilir. Gebelik planlayanlarda tarama sıklığı arttırılmalıdır. Çünkü bozuk glukoz toleransı, prekonsepsiyonel ve erken gebelikte ciddi hasarlanmaya neden olabilir. Gestasyonel diyabet öyküsüne ek risk faktörleri bulunan olgularda da tarama sıklığı artırılabilir (57).

Gebeliği sırasında gestasyonel diyabet taraması yapılmamış ancak makrozomik bebek doğuranlarda da izleyen yıllarda tip 2 diabetes mellitus taraması yapılmalıdır. Doğum sonrası yapılan testlerin sonuçları ne çıkarsa çıksın geçirilen gebelikte glukoz metabolizmasının durumu hakkında bilgi verici değildir.

4.2.3.3. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda tip 2 diyabet profilaksisi

Prediyaetik olduğu saptanan kadınlara, aşikâr diabetes mellitus oluşumunu önlemek üzere yaşam şekli, beslenme ve metformin gibi ilaç kullanımı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Vücut kitle indeksini normal sınırlar içinde tutmak için egzersiz ve diyet önerileri sunulmalıdır. Glukoz metabolizmasını etkileyebilecek kortikosteroid gibi ilaçlar kullanılmamalıdır. Yılda bir kez kan şekeri kontrolü yapılmalıdır. Gestasyonel diyabetiklerin postpartum süt vermesi, uzun vadede tip 2 diabetes mellitus oluşumu riskini azaltır.

Aşikâr diyabet olguları, aile planlaması ve sonraki gebeliklerin planlanması konusunda bilgilendirilmelidir.

Postpartum glukoz tolerans testi sonucu normal bulunan olguların da uzun vadede tip 2 diabetes mellitus olma riski göz ardı edilemez. Bu olgularda uygulanan diyet ve egzersiz, diabetes mellitus riskinde ciddi azalma sağlayacaktır (72). Diyet ve egzersiz uygulamasının yanında metformin kullanılması tip 2 diabetes mellitus oluşumu riskinde daha ciddi bir azalma sağlayacaktır. Bir vakada

diyabet gelişimini 3 yıl geciktirmek için 5-6 vakaya metformin vermek gerektiği saptanmıştır (73).

Gestasyonel diyabetik olgularda doğumdan sonra 16 yılda tip 2 diyabet oluşma riskinin %14 olduğu saptanmıştır (72). Haftada 150 dakika orta yoğunlukta veya 75 dakika ağır egzersiz yapan olgularda tip 2 diabetes mellitus gelişim riski yarıya kadar azaltılabilir (74). Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde en önemli faktör vücut kitle indeksidir. Vücut kitle indeksinin normal seviyede tutulması için egzersiz gereklidir. Ancak vücut kitle indeksi arttıkça egzersiz yapmanın zorlaşması bir kısır döngü oluşturur.

4.2.4. Tip 1 diabetes mellitus

Gestasyonel diyabet, tip 1 diabetes mellitus için de bir risk faktörüdür. Tip 1 diabetes mellitusun sık rastlandığı popülasyonlarda gestasyonel diyabet ile tip 1 diabetes mellitus arasındaki ilişki daha belirgindir. Bu, tanı konmamış tip 1 diabetes mellitus olgularına ilk kez gebelik sırasında tanı konmuş olma olasılığını da düşündürür. Örneğin HLA-DR3 ve HLA-DR4 allelleri bulunan gestasyonel diyabetiklerde ileriki yıllarda tip 1 diabetes mellitus görülme oranı yüksektir. Bu allelleri taşıyanlarda adacık antikorlarının görülme sıklığı da yüksektir (75).

Gestasyonel diyabetikler içinde düşük vücut kitle indeksi olanlar, glukoz regülasyonu için insülin kullanımı gerekli olanlar, gebelikte ketoasidoz geçirenler ve postpartum da hiperglisemik seyredenlerde ileriki yıllarda tip 1 diabetes mellitus saptanma oranı yüksektir. Bu olgularda, gebelik öncesi mevcut tip 1 diabetes mellitus bulunma olasılığı yüksektir (76).

4.2.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, olmayanlara oranla kardiyovasküler hastalıkların görülme riski daha yüksek, görülme yaşı daha erkendir (77). Glukoz

metabolizmasındaki bozukluk hafif bile olsa kalp krizi ve inme riski artacaktır (78).

Kardiyovasküler hastalık görülme riskini artıran, ileride diabetes mellitus ortaya çıkmasıdır. Geniş tabanlı ve uzun izlem süreli bir çalışmada kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda tip 2 diabetes mellitus saptanması kardiyovasküler hastalık riskini 3,71 kat artırırken, tip 2 diyabet saptanmaması durumunda artış 1,3 kat olmaktadır. Bu ikinci grupta diyet, fiziksel aktivite, tütün kullanımı ve kilo alımı gibi ek risk faktörleri ortadan kaldırıldığında kardiyovasküler hastalık görülme riskindeki artış 1,2 kata kadar indirilmiştir (79). Gestasyonel diyabet öyküsü olup sonrasında tip 2 diabetes mellitus tanısı alanlarda her yıl kardiyovasküler hastalık görülme riski binde 1,7; tip 2 diabetes mellitus tanısı almayanlarda binde 0,07 bulunmuştur.

Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için tip 2 diabetes mellitus saptanmasa da gestasyonel diyabetik olgularda diyet, egzersiz, vücut kitle indeksinin ideal seviyede tutulması ve sigaradan uzak durulması önerilmelidir (80).

Kaynaklar

1. Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2):197-201.
2. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 2): B1-167.
3. Buchanan TA. Pregnancy in pre-existing diabetes. Chapter 36. Diabetes in America. 2nd edition. NIDDK, 1995. 719-33.
4. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): 141-6.

5. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes care* 2013; 36 (5): 1209-14.
6. White P. Pregnancy and Diabetes. Marbel A, White P, Bradley RF et al. Ed. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 11th ed. Philadelphia; Lea and Febiger, 1971. P. 588.
7. Pedersen J. *The Pregnant Diabetic and Her Newborn*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1967.
8. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-200.
9. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015; 314:1021-9.
10. Reece EA, Gabbe SG. The history of diabetes mellitus. Chapter 1. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women*. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 1-8.
11. Cousins L. Obstetric complications in diabetic pregnancies. Chapter 26. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 351-62.
12. Catalano P, Buchanan T. Metabolic changes during normal and diabetic pregnancy. Chapter 10. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 129-46.
13. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 18-24.
14. Landon MB, Gabbe SG. Insulin treatment of the pregnant patient with diabetes mellitus. Chapter 19. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 257-71.
15. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.

16. Montoro MN. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Chapter 25. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins., 2004. 345-50.
17. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, et al. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of Type I diabetic women. *Diabetes Care* 1992; 15: 1034-7.
18. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 56-66.
19. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
20. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC et al. Effect of Captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994;271:275-9.
21. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45: 36-41.
22. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*. Chapter 9. Microvascular complications and foot care. *Diab Care* 2016; 39 (Suppl 1): 72-80.
23. Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, et al. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 802-7.
24. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. *British Medical Journal* 2000; 321: 405-12.
26. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34-40.
27. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1214-8.

28. Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2015; 2015: article ID 310239
29. Leguizamón GF, Reece EA. Diabetic neuropathy and coronary heart disease. Chapter 30. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 424-32.
30. Steel JM. Autonomic neuropathy in pregnancy. *Diabetes Care* 1989; 12: 170-1.
31. Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Ob Gyn Survey* 1987; 42: 140-9.
32. Hinton AC, Sibai BM. Hypertensive disorders in pregnancy. Chapter 27. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG ed. *Diabetes Mellitus in Women* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 363-70.
33. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. On behalf of the High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i753.
34. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35 (4): 780-6.
35. Yogevev, Chen, Hod, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:255.e1-255.e7.
36. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, et al. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003; 158 (12): 1148-53.
37. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S246-50.
38. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (4): 327. e1-6.

39. Bar-Hava I, Scarpelli SA, Barnhard Y, et al. Amniotic fluid volume reflects recent glycemic status in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 952-5.
40. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, et al. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (4): 901-4.
41. Tieu J, Bain E, Middleton P, et al. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD010211.
42. Phelan S, Phipps MG, Abrams B, et al. Does behavioral intervention in pregnancy reduce postpartum weight retention? Twelve-month outcomes of the Fit for Delivery randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (2): 302-11.
43. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, et al. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67 (43): 1201-7.
44. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160 (6): 1324-9.
45. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19(12):1348-50.
46. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (5):467.e1-6.
47. Varner MW, Rice MM, Landon MB, et al. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol* 2017; 129 (2): 273-80.
48. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC et al. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 659-62.
49. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, et al. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4): 914-9.

50. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (1 Pt 1):93-8.
51. Waters TP, Kim SY, Werner E, et al. Should women with gestational diabetes be screened at delivery hospitalization for type 2 diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(1):73.e1-73.e11.
52. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, et al. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):670-7.
53. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, et al. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4345-53.
54. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3983-8.
55. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, et al. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2017;186(10):1115-24.
56. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9.
57. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):165-72.
58. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(7):2005-9.
59. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess* 2008(162);1-96.

60. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-14.
61. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;77(284):1219-28.
62. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):131-5.
63. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982(8);248:949-52.
64. Stangenberg M, Agarwal N, Rahman F, et al. Frequency of HLA genes and islet cell antibodies (ICA) and result of postpartum oral glucose tolerance tests (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy. *Diabetes Res* 1990;14:9-13.
65. Damm P, Kühl C, Bertelsen A, et al. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(3):607-16.
66. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, et al. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-30.
67. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131(2):e49-e64.
68. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):251-60.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: Management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> (Accessed on April 16, 2020).
70. Werner EF, Has P, Tarabulsi G, et al. Early postpartum glucose testing in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol* 2016;33(10):966-71.
71. Gunderson EP, Crites Y, Chiang V, et al. Influence of breastfeeding during the postpartum oral glucose tolerance test on plasma glucose and insulin. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):136-43.

72. Bao W, Tobias DK, Bowers K, et al. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1047-55.
73. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4774-9.
74. Physical Activity Guidelines Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/report> (Accessed on April 16, 2020).
75. Ferber KM, Keller E, Albert ED, et al. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (7): 2342-8.
76. Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P, et al. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care* 2006;29(3):607-612.
77. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1668-9.
78. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009; 181 (6-7):371-6.
79. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, et al. Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (12): 1735-42.
80. Gunderson EP, Jaffe MG. Pregnancy and Subsequent Glucose Intolerance in Women of Childbearing Age: Heeding the Early Warning Signs for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (12): 1742-4.

GESTASYONEL DİYABETİN FETAL ve NEONATAL KOMPLİKASYONLARI

Uzm. Dr. Gizem Gencosman

Edirne Sultan 1.Murat Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Doç. Dr. A. Mete Ergenoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Gebeliğe, özellikle büyüme hormonu olmak üzere, kortikotropin salgılatıcı hormon, koryonik somatomammotropin, prolaktin ve progesteron da dahil olmak üzere diyabetojenik hormonların plasental salgılanmasıyla meydana gelen insülin direnci eşlik etmektedir. Bu metabolik değişiklikler, fetusun ihtiyacı olan besin desteğini almasını sağlar.

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), pankreas fonksiyonları gebelikteki insülin direncini aşmaya yetersiz gebelerde izlenmektedir. Bu hastalarda artmış preeklampsi, makrozomi, sezaryen ile doğum ve bununla ilişkili morbiditeler bulunmaktadır.

2. TERMİNOLOJİ

Gebelikten önce var olan Tip 1 veya Tip 2 diyabetli kadınlar “pregestasyonel diyabet” adı altında sınıflandırılırlar. Tarihsel olarak bakıldığında “gestasyonel diyabet” terimi, gebelik sırasında anormal glukoz toleransının başlangıcı veya tanınması olarak tanımlanmıştır (1). Bazı dernekler, erken gebelikte ilk kez tanınan ancak muhtemel pregestasyonel diyabeti bulunan gebeleri, ikinci veya

üçüncü trimesterde tanı konulan ve gebelikle ilişkili insülin direncinin geçici olarak ortaya çıktığı gebelerden ayırmaya çalışmışlardır. Bu sınıflama, reproduktif çağıdaki kadınlarda devam eden obezite ile ilişkili olarak tanı konmamış tip 2 diyabet prevalansının arttığını onaylamaktadır (2).

3. PREVALANS

Gestasyonel diabetes mellitus prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) gebe kadınlarda %6 olarak bildirilmiştir (3). Prevalans, tip 2 diabetes mellitus (DM) prevalansına paralel olarak dünyada ve ırksal ve etnik gruplar arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Afro-Amerikalı, İspanyol-Amerikalı, Kızıldereli, Pasifik Adalı ve Güney veya Doğu Asyalı kadınlarda yaygınlık beyaz kadınlardan daha yüksektir. (4) Ayrıca prevalans, tarama programlarındaki farklılıklar, popülasyon özellikleri (yaş, beden kitle indeksi vb.), test yöntemi ve tanı ölçütleri nedeniyle de değişmektedir. Prevalans, ortalama maternal yaş ve kilodaki artıştan, özellikle de obezitenin artmasından dolayı artmaktadır (5,6).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği, 2010 yılında, gebelikte diyabet için yeni tarama ve tanı kriterleri önermiştir (5). Bu kriterler kullanıldığında, gebelikteki küresel hiperglisemi prevalansının %17 olduğu, bölgesel olarak ise Kuzey Amerika'da %10 ile Güneydoğu Asya'da %25 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. (6)

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), 2017 yılında, GDM tanısı için genellikle iki veya daha fazla glukoz eşliğinin karşılanması ya da aşılmasını önerse de, bazı klinisyenlerin tanıyı yükseltmiş bir değere göre yapmayı seçebileceğini belirtmiştir (7).

4. RİSK FAKTÖRLERİ

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve ACOG aşikâr diyabet gelişimi için artmış risk faktörlerini aşağıdaki gibi sıralamıştır (7,8):

- BKİ ≥ 25 kg/m² ve ek olarak aşağıdakilerden birisi:
 - Önceki gebelikte GDM öyküsü
 - Önceki tetkiklerinde HbA1C \geq %5,7, bozulmuş glukoz toleransı ya da bozulmuş açlık glukozu
 - Birinci derece akrabalarda DM öyküsü
 - Yüksek riskli ırk/etnisite (Afro-Amerikan, Latin, Kızıldereli, Asya-Amerikan, Pasifik Adalı)
 - Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
 - Serum HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol < 35 mg/dL ve/veya trigliserid > 250 mg/dL
 - Polikistik over sendromu öyküsü
 - Fiziksel aktivite kısıtlılığı
 - İnsülin direnci ile birlikte görülen diğer klinik durumların varlığı (ciddi obezite, akantozis nigrikans)
 - Daha önce 4000 gram üzeri doğum öyküsü

Gestasyonel diabetes mellitus riski düşük olan kadınlar; daha genç (< 25 yaş), İspanyol olmayan beyaz, normal beden kitle indeksine (BKİ) sahip, önceden glukoz intoleransı geçmişi veya GDM ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları olmayan, birinci derece akrabalarında diyabet bulunmayan gebelerdir (9). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki gebelerin sadece %10'u bu kriterleri karşılamakta olup, bu nedenle selektif tarama yerine genel tarama yapılmaktadır (10).

5. TARAMA VE TANI

Taramadaki amaç, hastalığa yakalanma olasılığı yüksek olan asemptomatik bireyleri tanımadır. Tarama, yüksek risk altındaki bireyleri tanımlayacak iki aşamalı bir test olarak yapılabilmeyle birlikte tek aşamalı olarak tüm bireylere de uygulanabilir.

- İki aşamalı yaklaşım: Amerika Birleşik Devletleri'nde GDM hastalarını tanımlamak için en sık kullanılan yaklaşımdır. İlk adım olarak, günün herhangi bir saatinde açlık/tokluk fark etmeksizin 50 gr bir saatlik glukoz yükleme testidir. Pozitif hastalar, tanı testi olarak 100 gr'lık ve üç saatlik glukoz tolerans testi (GTT) olan ikinci adıma geçer.
- Tek aşamalı yaklaşım: Bu yaklaşımda tarama testi yapılmadan 75 gr, iki saatlik oral GTT yapılır, test öncesi bir gecelik açlık gerekmektedir.

6. KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelikte birtakım olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (11,12). Bunlar:

- Preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon
- Polihidroamniyoz
- Makrozomi ve gebelik yaşına göre büyük (Large for Gestational Age-LGA) fetus
- Doğumda maternal ve fetal travma
- Operatif vajinal doğum
- Sezaryen
- Perinatal mortalite
- Fetal/neonatal hipertrofik kardiyomiyopati
- Neonatal solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi)

Maternal açlık plazma glukozu 75mg/dL'nin üzerine çıktıkça ve bir saatlik ve iki saatlik oral GTT değerleri en düşük persentilden en yükseğe çıktıkça komplikasyon riski artmaktadır. Bu devamlı bir etkidir; olumsuz obstetrik sonuçları tanımlayan net bir eşik değer bulunmamaktadır (13-15). Bununla birlikte, organogenez döneminde hiperglisemik olan gebelerde, düşük yapma ve konjenital anomali riski artmaktadır.

Uzun dönemde, GDM olan gebeler, tip 2 diyabetin yanı sıra tip 1 diyabet ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski altındadır. Bu gebelerin çocukları da obezite, anormal glukoz toleransı, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi uzun dönemde gelişecek morbiditeler açısından risk altındadır. Ayrıca hem GDM hem de pregestasyonel DM tanılı gebelerin çocuklarında, artan otizm riski ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar bulunmakta olup bu ilişkilerin nedenselliği ise açık değildir (16,17). Çevresel ve genetik faktörler de bu durumda rol oynayabilmektedir.

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisi, bazı gebelik komplikasyonları (preklampsi vb.) ve olumsuz yenidoğan sonuçları (makrozomi vb.) riskini azaltabilir. Tedavi alan gebelerin çocuklarındaki uzun dönem sonuçlar ise daha az belirgindir.

6.1. Diyabetik gebelerde kötü glisemik kontrolün fetus üzerindeki kötü etkileri (7)

6.1.1. Konsepsiyon zamanında ve ilk trimesterde maternal hiperglisemi: Majör doğum kusurlarına ve spontan düşüklere neden olan diyabetik embriyopatiye neden olabilir. Bu daha çok pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda görülmektedir. Konjenital malformasyon riski, GDM tanılı gebelerde genel popülasyona kıyasla biraz artmıştır. (odds oranı: 1,1-1,3). Gestasyonel diabetes mellitus erken gebelikte tespit edildiğinde fetal malformasyon riski; maternal açlık glukoz seviyesi ve BKİ yüksekliğinde artmaktadır. Bu bulgular, GDM gebelikte erken teşhis edildiğinde, gebelerin muhtemelen tanı almamış tip 2 diyabet olan kadınlar olduğunu göstermektedir (18,19).

Tablo-1. Diyabetik embriyopati (8)

Sistem	Sonuç
Nörolojik	Nöral yapıların herniasyonu olsun veya olmasın anensefali, mikrosefali, holoprozensefali, nöral tüp defekti (meningomiyelosele ve diğer varyantlar)
Kardiyovasküler	Ventriküler septal defekt (VSD) olsun veya olmasın büyük arter transpozisyonu (BAT), VSD, VSD veya patent duktus arteriozus (PDA) olsun veya olmasın aort koarktasyonu, atrial septal defekt (ASD), tek ventrikül, hipoplastik sol ventrikül, pulmoner stenozis, pulmoner atrezi, çift çıkışlı sağ ventrikül trunkus arteriozus
Gastrointestinal	Duodenal atrezi, imperfore anüs, anorektal atrezi, küçük sol kolon sendromu, situs inversus
Genitoüriner	Üreteral duplikasyon, renal agenezi, hidronefroz
İskelet	Kaudal regresyon sendromu (sakral agenezi), hemivertebra
Diğer	Tek umbilikal arter

6.1.2. İkinci ve üçüncü trimesterde ise fetal hiperglisemi: Hiperinsülinemi ve makrozomiye neden olmaktadır.

- Hayvan çalışmaları, kronik fetal hiperinsülineminin, artan oksijen tüketimi ve fetal hipoksemiye yol açan yüksek metabolik hızla sonuçlandığını göstermiştir ve bu durumda plasenta artan ihtiyacı karşılayamayabilir (20). Fetal hipoksemi; mortalite, metabolik asidoz, fetal demir

dağılımında değişikliklere ve artmış eritropoeze katkıda bulunmaktadır (21). Eritropoetinin artışı polisitemiye neden olmaktadır (11,12). Bu durum hipertansiyon ve kardiyak hipertrofiye neden olabilecek katekolamin üretimini teşvik eder ve zayıf kontrollü diyabetik gebelerde görülen %20-30 ölü doğum oranına katkı sağlayabilir (13). Fetal eritrosit miktarı arttıkça, demirin yeniden dağılımı, gelişmekte olan organlarda demir eksikliğine yol açarak kardiyomiyopatiye ve nörogelişimin bozulmasına neden olabilir (21). Fetal insülineminin de akciğer olgunlaşmasında bozulmaya veya gecikmeye etki ettiği düşünülmektedir.

- Oksidatif stres, diyabetik gebelerde maternal ve fetal komplikasyonlarda rol oynayabilir (14,15). Fetal kalpteki yetersiz antioksidan savunması ile birlikte artmış reaktif oksijen radikalleri, anormal kardiyak “remodeling”e sebep olarak hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabilir (16,17).
- Kötü kontrollü diyabeti olan gebelerdeki fazla glukoz miktarı, özellikle insüline duyarlı olan dokularda (karaciğer, çizgili kas, kalp kası ve subkutan yağ dokusu gibi) artan fetal büyümeye neden olur, bu da makrozomi ile sonuçlanır.
- Maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye yol açarak fetal hiperinsülinemi ve neonatal hipoglisemiye neden olur. Fetal hiperinsülinemi ayrıca karaciğerde glikojenin depolanmasını, lipid sentezinde görev alan hepatik enzimlerin aktivitesini ve yağ dokusunda birikimi uyarır. Bu metabolik etkiler neonatal uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir.

6.2. Diyabetik gebelerde kötü glisemik kontrolün neonatal kötü etkileri

Diyabetik annelerin bebekleri, diyabeti olmayan gebelerden doğan yenidoğanlara kıyasla, konjenital anomaliler,

morbidite ve mortalite açısından daha risklidir. Diyabeti olan gebelerde neonatal komplikasyonlar (22):

- Konjenital anomaliler
- Prematürite
- Perinatal asfiksi
- Makrozomi (buna bağlı olarak doğum travması)
- Respiratuar distres
- Hipoglisemi ve hipokalsemi gibi metabolik komplikasyonlar
- Polisitemi ve hiperviskozite gibi hematolojik komplikasyonlar
- Düşük demir depoları
- Hiperbilirubinemi
- Kardiyomyopati

İnsülin tedavileri ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri gelişmiş olsa da diyabetik gebeliklerde gözlenen neonatal komplikasyonlar ve konjenital anomaliler %0,6-4,8 arasında değişen perinatal mortalite oranını artırmaktadır.

Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetin kıyaslanması – Pregestasyonel diyabetli annelerden doğan bebeklerin morbidite ve mortalite riski, GDM'li annelerden doğan bebeklere göre daha fazladır. Bu durum, bebeklerin makrozomi, prematürite veya konjenital anomali ya da respiratuar distrese sahip olmaları nedeni ile meydana gelebilmektedir (18,19,23-25).

İnsülin ile tedavi edilen DM'li annelerin bebeklerinin, insülin ile tedavi edilmeyen tip 2 DM'li insülin gereksinimi olmayan annelerden veya GDM'li annelerden doğan bebeklere göre preterm ve makrozomik olma ihtimali daha fazladır. Bu durum, 2004-2014 yılları arasında, Finlandiya'daki tüm canlı doğumlardan oluşan bir popülasyon çalışmasında gösterilmiştir. Diyabetin tipi önemli olmaksızın, insülin tedavisi alan annelerin bebeklerinin, LGA ve preterm doğum

açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (%40 ve %37; düzeltilmiş odds oranı: 43,8). İnsülin tedavisi almayan tip 2 DM'li kadınların bebeklerinin, hafif ila orta derecede artmış risk altında olduğu gösterilmiştir (%12,8 ve %10,1; düzeltilmiş odds oranı: 9,57). Gestasyonel diabetes mellitus olup insülin tedavisi ihtiyacı olmayan kadınların bebeklerinin ise hafif risk altında olduğu ya da artmış riski bulunmadığı belirlenmiştir (%5 ve %5). Diyabeti olmayan kadınlarda ise bu riskler sırasıyla %2 ve %5 olarak izlenmiştir (24).

6.2.1. Konjenital anomaliler: Konsepsiyon zamanı ve erken gestasyonel süredeki maternal hiperglisemik durum majör konjenital anomalileri etkilemektedir (21). Majör malformasyonlar için bildirilen toplam risk yaklaşık %5-6 olup anneler insüline ihtiyaç duyduğunda daha yüksek prevalans izlenmekte olup yaklaşık %10-12'dir (19,22,26). 13030 konjenital anomalisi bulunan infant ve 4895 anomalisi bulunmayan infant üzerinde yapılan bir çalışmada, diyabetik olmayan kontrol grubu annelerden oluşan referans grubu ile kıyaslandığında, pregestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde en yüksek risk saptanmış olup (düzeltilmiş odds oranı: 3,17-8,62), bunu GDM'li annelerden doğan bebekler takip etmiştir (düzeltilmiş odds oranı: 1,42) (27).

Konjenital malformasyonlar, diyabetli annelerin bebeklerinde perinatal ölümlerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (28). Bu risk, gebelik öncesi ve perikonsepsiyonel (gebeliğin ilk 8 haftası) dönemlerde sıkı glisemik kontrol ile azaltılabilir. Diyabetli annelerin bebeklerinde anomalilerin 2/3'si, kardiyovasküler sistemi (100 canlı doğumda 8,5) veya merkezi sinir sistemini (100 canlı doğumda 5,3) içermektedir (26)

6.2.1.1. Kardiyovasküler sistem: Diyabetik gebeliklerde kardiyovasküler malformasyonlar %3-9 oranında meydana gelmektedir (26,29). Diyabetli annelerin bebeklerinde, normal yenidoğan popülasyonundan daha sık olarak büyük

arterlerin transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül, ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus, triküspit atrezisi ve patent duktus arteriozus izlenmektedir (22,26,29).

6.2.1.2. Santral sinir sistemi: Anensefali ve spina bifida, diyabetli annelerin bebeklerinde, diyabeti olmayan annelerin bebeklerine göre sırasıyla 13 ve 20 kat daha sık görülmektedir (26). Kaudal regresyon sendromu vakalarının çoğu diyabetik annelerin bebeklerinde görülmektedir (30). Bu sendrom, sakrumun eksik gelişimi ve daha az derecede lomber vertebra dahil olmak üzere kaudal bölgenin yapısal kusurlarından oluşmaktadır. Diyabetli annelerin bebeklerinde 200 kat daha fazla görülmektedir (31).

6.2.1.3. Diğer anomaliler: Ekstremitelerde fleksiyon kontraktürleri, vertebral anomaliler, yarık damak, küçük kolon sendromu gibi nadir görülen mekonyum pasajını geçici olarak bloke edip kendiliğinden düzelen bağırsak anomalileri (32).

6.2.2. Preterm eylem: Spontan ve medikal olarak indüklenmiş preterm doğum, diyabetik gebelerde daha sık görülmektedir.

6.2.3. Perinatal asfiksi: Diyabetik gebelerin bebekleri, makrozomiye (doğumun uzaması ve omuz distozisi) ve kardiyomyopatiye (fetal kalp hızı anomalileri) bağlı olarak intrauterin veya perinatal asfiksi açısından risk altındadırlar. Diyabetik gebelerden doğan 162 infant üzerinde yapılan bir çalışmada, infantların %27'sinde perinatal asfiksi izlenmiştir (33). Perinatal asfiksi, doğum sırasındaki hiperglisemi, prematürite ve nefropati ile korele bulunmuştur. Nefropati ile ortaya çıkan maternal vasküler hastalık, fetal hipoksi ve sonrasında perinatal asfiksi gelişimine katkıda bulunabilir.

6.2.4. Makrozomi: Büyüme eğrisinde 90 persentilin üzerinde veya 4000 gramın üzerindeki doğum ağırlığı makrozomi olarak adlandırılır ve yaygın bir komplikasyondur. Tüm diyabetik gebelerde ortaya çıkabilir.

Bununla birlikte, pregestasyonel diyabetli annelerden doğan bebeklerde görülme sıklığı daha fazladır (34,35). Makrozomi, orantısız büyüme ile ilişkilidir. Bu durum benzer ağırlık ve uzunluktaki diyabetik olmayan annelerden doğan kontrol bebeklerine kıyasla, daha yüksek göğüs-kafa ve omuz-kafa oranı, daha fazla vücut yağı ve daha kalın üst ekstremitelerdeki deri kıvrımları ile sonuçlanmaktadır (34-38). Bu nedenle, diyabetik annelerin bebekleri tipik olarak büyük ve pletorik görünürler, karın ve skapular bölgelerde aşırı yağ birikimi ve visseromegali vardır. Makrozomili bebeklerde, makrozomik olmayanlara kıyasla hiperbilirubinemi, hipoglisemi, asidoz, solunum sıkıntısı, omuz distozisi ve brakial pleksus yaralanma olasılığı daha yüksektir (35,38).

6.2.5. Doğum Travması: Makrozomi, doğum travmasına, özellikle de omuz distozisine yatkınlığa neden olur. Omuz distozisi, diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yaklaşık 1/3 oranında görülür (39) ve artmış brakial pleksus yaralanması, klavikula veya humerus kırıkları, perinatal asfiksi ve daha az sıklıkla sefal hematoma, subdural kanama ve fasiyal paralizis riski ile ilişkilidir (22,40,41). Omuz distozisi riski, makrozomik bebeklerde meydana gelen orantısız büyüme ile de artar, bu durum diyabetik olmayan annelerin bebeklerine kıyasla daha yüksek bir göğüs-kafa ve omuz-kafa oranına neden olur (42).

6.2.6. Respiratuar Distres: Sürfaktan eksikliğine sekonder neonatal solunum sıkıntısı sendromu (Respiratuar distres sendromu-RDS) riskinin artması nedeniyle diyabetik annelerin bebeklerinde solunum sıkıntısının sık olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, Doğum Öncesi Geç Preterm Doğum Steroidleri (Antenatal Late Preterm Steroids-ALPS) çalışmasının ikincil bir analizinde, karıştırıcı değişkenler (anne yaşı, doğum sırasındaki gebelik haftası vb.) ayarlandıktan sonra gestasyonel diyabetli annelerden doğan yenidoğanların, diyabeti olmayan gebelerden doğan yenidoğanlar ile benzer oranlara sahip olduğunu bildirilmiştir

(43). Bu rapor sadece geç preterm doğumları içermektedir (34 0/7 ve 36 6/7 hafta) ve bu raporda her katılımcıya ait glukoz kontrol ve diyabet tedavisi verileri bulunmamaktadır. Bu nedenle, iyi glisemik kontrol GDM'li kadınların bebeklerinde solunum problemleri riskini azaltmış olabilir.

Sürfaktan eksikliğine bağlı meydana gelen RDS, diyabetik annelerin bebeklerinde aşağıdaki iki nedenden dolayı meydana gelebilir (22,26,40,44,45):

- Diyabetik annelerin bebekleri prematür doğum açısından risk altındadır.
- Maternal hiperglisemi, sürfaktan sentezini geciktirmektedir. Önerilen altta yatan mekanizma, neonatal hiperinsülineminin, glukokortikoidler tarafından meydana getirilen akciğer maturasyonunu engellemesidir (46-48). İyi glisemik kontrollü diyabetik gebelerin prematür bebeklerindeki RDS riski, benzer gebelik yaşındaki diyabeti olmayan annelerden doğan bebekler ile benzerdir (43,44,49).

Respiratuar distres sendromuna ek olarak, diyabetik annelerin bebeklerinde geçici takipne ve kardiyomyiopati, respiratuar distrese neden olabilir. Geçici takipne, diyabetik anne bebeklerinde, normal bebeklere göre 2-3 kat daha sık görülür (22,50). Mekanizma, diyabetik fetal akciğerdeki azalmış sıvı klirensi ile ilişkili olabilir. Diyabetik gebelerde daha çok sezaryen ile doğumun olması da etkili bir faktör olabilir (51). Ayrıca doğum kilosu 4000 gramın üstünde olan diyabetik anne bebeklerinde respiratuar distres riski artmıştır (38,52,53).

6.2.7. Metabolik komplikasyonlar: Diyabetik annelerden doğan bebekler, yenidoğan döneminde artmış metabolik komplikasyon riskine sahiptir. En sık hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Metzger Boyd E. Proceedings of the fourth international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (2): B1-B167.
2. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes care* 2010; 33 (3): 562-8.
3. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, et al. Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth—United States, 2012–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67 (43): 1201.
4. Ferrara Assiamira. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes care* 2007; 30 (Suppl 2): S141-6.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010; 33 (3): 676-82.
6. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 176.
7. Buchanan Thomas A, Kitzmiller John L. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annual review of medicine* 1994; 45 (1): 245-60.
8. Tyralla EE. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 221.
9. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evidence report/technology assessment* 2012; 210: 1.
10. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999; 81 (4): 798-802.
11. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatric research* 1986; 20 (1): 15-9.

12. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33 (6): 378-83.
13. Kitzmiller John L. Sweet success with diabetes: the development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl 3): 107-21.
14. Sarikabadayı YU, Aydemir O, Aydemir C, et al. Umbilical cord oxidative stress in infants of diabetic mothers and its relation to maternal hyperglycemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2011; 24 (9-10): 671-4.
15. Lappas M, Hiden U, Desoye G, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants & redox signaling* 2011; 15 (12): 3061-100.
16. Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, et al. The offspring of the diabetic mother—short-and long-term implications. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2015; 29 (2): 256-69.
17. Topcuoglu S, Karatekin G, Yavuz T, et al. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes research and clinical practice* 2015; 109 (1): 104-9.
18. Das SU, Ankola P. Infants born to mothers with pre-gestational diabetes have a higher risk of developing neonatal hypocalcemia compared to mothers with gestational diabetes. *Journal of Neonatology Research* 2012; 2 (3): 130-3.
19. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, et al. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108 (3): 644-50.
20. Philipps AF, Dubin JW, Matty PJ, et al. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatric Research* 1982; 16 (8): 653-8.
21. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America* 2004; 51 (3): 619-37, viii.
22. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of infants of diabetic mothers. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1998; 152 (3): 249-54.

23. Kapoor N, Sankaran S, Hyer SL, et al. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007; 19 (6): 586-90.
24. Kong L, Nilsson AK, Gissler M, et al. Associations of maternal diabetes and body mass index with offspring birth weight and prematurity. *JAMA pediatrics* 2019; 173 (4): 371-8.
25. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, et al. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *Journal of Perinatology* 2020; 40 (2): 232-9.
26. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85 (1): 1-9.
27. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008; 199 (3): 237. e1-237. e9.
28. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short-and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *Journal of Diabetes and its Complications* 1996;10(5):294-301.
29. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003; 89 (10): 1217-20.
30. Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, et al. Clinical-epidemiologic assessment of patterns of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics* 1989; 84 (4): 658-65.
31. Mills James L. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25 (3): 385-94.
32. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers—an analysis of 105 children. *Journal of pediatric surgery* 2009; 44 (12): 2343-6.
33. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi T, et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *The Journal of pediatrics* 1988; 113 (2): 345-53.
34. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, et al. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2011; 34 (5): 1145-9.

35. Persson M, Fadl H, Pasupathy D, et al. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2013; 36 (11): 3543-8.
36. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, et al. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *The Journal of pediatrics* 1993; 122 (1): 115-9.
37. Mcfarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 1998; 7 (6): 292-5.
38. Esakoff TF, Cheng W, Sparks T, et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 200 (6): 672: e1-672. e4.
39. Acker DB, Sachs BP, Freidman EA. Risk factors for shoulder dystocia in the average-weight infant. *Obstetrics and gynecology* 1986;67(5):614-8.
40. Weindling AM. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders 2009. p. 111-118.
41. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, et al. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92 (4): 507-13.
42. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998; 179 (2): 476-80.
43. Werner EF, Romano E, Rouse J, et al. Association of gestational diabetes mellitus with neonatal respiratory morbidity. *Obstetrics & Gynecology* 2019; 133 (2): 349-53.
44. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics* 2011; 128 (4): e848-55.
45. Robert MF, Neff RK, Avery M, et al. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *New England Journal of Medicine* 1976;294(7):357-60.

46. Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19: 253.
47. Gewolb Ira H, O'brien Janet. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Experimental lung research* 1997; 23 (3): 245-55.
48. Gewolb IH. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Experimental lung research* 1996; 22 (2): 201-11.
49. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol* 2002; 26 (3): 206-9.
50. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998; 21 (Suppl 2): B79-84.
51. Pinter E, Peyman JA, Snow K, et al. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na⁺, K (+)-ATPase expression. *The Journal of clinical investigation* 1991; 87 (3): 821-30.
52. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *The Journal of pediatrics* 2014; 164 (3): 445-50.
53. Das S, Irigoyen M, Patterson MB, et al. Neonatal outcomes of macrosomic births in diabetic and non-diabetic women. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2009; 94 (6): F419-22.

GESTASYONEL DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Uzm. Dyt. Selda Seçkiner
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Gestasyonel diyabet gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde tanı konulmuş diyabettir. Gebelik öncesi diyabetin varlığı çok net değildir (1). Gestasyonel diabetes mellitusun (GDM) doğru yönetimi gebelik sonuçlarını iyileştirmektedir. Amerikan Diyabet Birliği'nin (The American Diabetes Association-ADA) 2019 yılı kanıta dayalı önerilerinde (2); yaşam tarzı değişikliğinin, GDM yönetiminin önemli bir bileşeni olduğu belirtilmiş ve birçok gebenin tedavisi için yeterli olabileceği belirtilmektedir (A düzeyi kanıt). Bunun yanı sıra glisemik hedeflere ulaşmak için gerekirse ilaç tedavisi eklenmelidir. Bu dönemde gebelerin %30'unda medikal tedavi gereksinimi ortaya çıkmaktadır (3). Tanı konulduktan sonra tedavi, tıbbi beslenme tedavisi (TBT), fiziksel aktivite ve kilo yönetimi ile başlamaktadır. Gestasyonel diyabette tıbbi beslenme tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış diyetisyen ile geliştirilen bireyselleştirilmiş bir beslenme planı olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabetli bireylerde TBT, kan glukoz düzeylerinin kontrol edilmesinde en temel müdahaledir (4,5).

Gestasyonel diyabette tedavinin ana amacı, tüm gebelerde glukoz seviyelerini gebelik için normal kabul edilen sınırlarda tutabilmektir. Sadece açlık kan glukozu değerlerinin değil, postprandial glukoz değerlerinin de normal olması hedeflenmektedir. Çünkü fetal makrozomi gelişiminde tokluk

hiperglisemisinin açlık hiperglisemisine oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (6,7).

Reader ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada, diyetisyenler tarafından geliştirilen GDM beslenme rehberlerinin kullanımının daha az insülin kullanımı ve glikozillenmiş hemoglobin düzeylerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Perichart-Perera ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada da, yoğun TBT programının preeklampsi, maternal hospitalizasyon ve neonatal ölümler üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Hastalığa bağlı komplikasyonları en aza indirmek için, multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedavide ilk basamak TBT'dir. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz, kan glukozunu istenilen sınırlarda tutamaz ve yetersiz gelir ise medikal tedavi olarak insülin tedavisi başlanmalıdır.

Gestasyonel diyabette TBT'de temel amaç, anne ve fetusun gelişimini sağlayacak gerekli enerji ve ağırlık artışının sağlanması, normogliseminin sağlanması ve ketozisin önlenmesidir (10).

Yaşam tarzı müdahaleleri ile birlikte diyet müdahalelerinin, GDM prevalansını, düşük doğum ağırlığı ve makrozomi insidansını, insülin gereksinimini, hipertansiyon gelişmesini ve yoğun bakım ünitesine yenidoğan başvurularını ve ölümlerini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaların hepsinin temeli doğru beslenmeye dayanmaktadır (8,9,11,12).

Gebelikteki beslenme planı düzenlenirken öncelikli hedef fetal/neonatal ve anne sağlığını korumak, glisemik hedeflere ulaşmak ve gebelikte uygun kilo alımını teşvik etmek için yeterli kalori alımını sağlamak olmalıdır (13). Diyabette TBT "kan şekerini normal sınırlar içinde tutarak ve ketozisi önleyerek optimal beslenmenin sağlanması ve yeterli besin ögesi içeren kontrollü karbonhidrat miktarı ile düzenlenmiş öğünler" olarak tanımlanır (11,14).

Amerikan Diyabet Derneği tüm diyabetli ve prediyabetli bireyler için; diyetisyen tarafından düzenlenecek TBT'nin maternal yaş, gebelik öncesi beden kitle indeksi (BKİ), boy uzunluğu, gebelik haftası, fiziksel aktivite durumu ve diğer alışkanlıkların değerlendirilerek bireyselleştirilmiş olmasını önermektedir (15).

2. KİLO KAZANIMI

Amerikan Tıp Enstitüsü kılavuzuna göre (Institute of Medicine-IOM); gebelik öncesi BKİ, annenin kilo almasından bağımsız olarak bebeğin doğum ağırlığı için güçlü bir belirleyicidir ve gebelik öncesi BKİ mutlaka gebelik sırasında kilo alımı önerilerinde göz önünde bulundurulmalıdır. 2009 IOM önerilerine göre gebelik öncesi BKİ <18,5 kg/m² olan kadınlarda 12,5-18,0 kg, 18,0-24,9 kg/m² olan kadınlarda 11,5-16,0 kg, 25,0-29,9 kg/m² olan kadınlarda 7,0-11,5 kg ve ≥30 kg/m² olan kadınlarda 5,0-9,0 kg ağırlık kazanımı önerilmektedir (2,16). 2019 yılında Life Cycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes çalışma grubu tarafından yapılmış meta-analize göre (17), gebelik öncesi ağırlık ve gebelikteki ağırlık artışı riskli sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu riskli sonuçlar: preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, sezaryen oranlarında artış, preterm bebek, gebelik yaşına göre küçük bebek (Small for Gestational Age-SGA) ya da gebelik yaşına göre iri bebek (Large for Gestational Age-LGA) riskinin en az bir tanesinin varlığı olarak tanımlanır. Amerikan Tıp Enstitüsü önerilerinde; gebelerin obezite derecelendirilmesi yapılmamıştır, dolayısıyla bu verilerin de kullanılabilceği bildirilmiştir. Herring ve ark. (18), 1960 kadında tarama yaptıkları Viva projesinde gebelikte ağırlık artışının fazla olması ile gebelikte bozulmuş glukoz toleransı riskinin artışı arasında ilişki bulmuşlardır. Gebelikte ağırlık artışı ile ilişkili 675 gebede yapılmış bir çalışmada, gebelerin %37'sinin uygun ağırlık artışına ulaştığı ancak, %30'unda aşırı ağırlık artışı

olduğu görülmüş ve bu grupta gebelik sonrası sonuçlarında LGA bebek anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Dolayısıyla kontrollü kilo kazanımı gebelik için önemlidir (19). Gebelik öncesi BKİ'ne göre gebelik süresince uygun vücut ağırlık kazanımı bebeğin sağlığı açısından önemlidir. Tablo-1'de gebelik öncesine göre hedeflenen kilo kazanımları belirtilmiştir (20).

Tablo-1. Gebelik öncesi beden kitle indeksine göre gebelik süresince uygun vücut ağırlığı kazanımı

Gebelik öncesi BKİ	Toplam vücut ağırlığı kazanımı (kg cinsinden)
Zayıf (BKİ $\leq 18,5$ kg/m ²)	12,5-18
Normal (BKİ $\leq 18,5-24,9$ kg/m ²)	11,5-16
Hafif Şişman (BKİ = 25,0-29,9 kg/m ²)	7-11,5
Şişman (BKİ ≥ 30 kg/m ²)	5-9
Çoğul gebelik	
İkiz gebelik	15,4-20,4
Üçüz gebelik	22,7
Kısa boylu kadınlar (<157 cm)	Normal kadına göre önerilenin alt sınırı (11,5 kg)

3. ENERJİ GEREKSİNİMİ

Gebelikte fetusun büyüme ve gelişmesi annenin aldığı besinlerin plasenta yoluyla fetusa iletilmesiyle gerçekleşir. Dolayısıyla gebelik döneminde, fetus, plasenta ve diğer dokuların büyümesini sağlayacak, gebelikte artan metabolik gereksinimlerini karşılayacak ve doğum sonrası annenin emzirme sürecinde laktasyon için yeterli depoların oluşmasını sağlayacak düzeyde enerji alımının olması önemlidir. Obezitenin gebe ve fetus sağlığı açısından olumsuz etkilerini önlemek için gebenin gebelik öncesi ideal BKİ'de olması ve gebelik süresince önerilen ağırlık kazanımını sağlaması gerekmektedir (21).

Enerji ihtiyacı hesaplanırken; ağırlık kazanımı, keton takibi, iştah değerlendirilmesi ve besin tüketimi kayıtları göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Diyabeti olan ya da olmayan tüm fazla kilolu ve obez (BKİ ≥ 25 kg/m²) kadınların prekonsepsiyonel dönemde ağırlık kaybetmeleri ve gebeliklerini buna göre planlamaları gerektiği belirtilmektedir. Diyabet diyetisyenliği demediği kılavuzuna göre; gebelikte uygun vücut ağırlığı artışını sağlayacak yeterli enerji alımı önerilmektedir. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez ancak fazla kilolu veya obez GDM'liler için hafif-orta derecede enerji ve karbonhidrat kısıtlaması uygun olabileceği, kanıt düzeyinde önerilerinde yer almaktadır (9). Ağırlık kaybı için, düşük karbonhidratlı, düşük yağlı, enerji kısıtlı ya da Akdeniz tipi diyetlerin kısa süreli uygulanması (2 yıl) etkili olabilmektedir (15). Obez gebelerde (BKİ >30 kg/m²) ilk trimesterde ılımlı ağırlık kaybı (vücut ağırlığının %7'si), ikinci ve üçüncü trimesterlerde ise %30-33'lük enerji kısıtlaması (25 kkal/mevcut ağırlık'tan az olmayacak şekilde) önerilmektedir (22). Gestasyonel diyabetli bireylerde enerji kısıtlaması, ağırlık kazanımı ve glukoz düzeylerini kontrol etmek ve makrozomiden kaçınmak için kullanılan bir stratejidir. Aşırı enerji kısıtlaması (<1500 kkal/gün veya %50 kısıtlama), ketonüri ve ketonemiye arttırır. Ancak, obez bireylerde orta düzeyde bir enerji kısıtlaması (1600-1800 kkal/gün veya %33 kısıtlama) ketozise neden olmazken, ağırlık kazanımı ve glukoz düzeylerini daha kontrollü yönetmektedir. Bu nedenle ADA, klinik pratikte tavsiye edilen önerileri arasına GDM'si olan obez gebelerde 1800 kkal/gün'ün altına inmemek kaydıyla %30-33 enerji kısıtlamasını koymaktadır (23).

Enerji gereksinimi her trimester için farklı değerlendirilmelidir. İlk trimester süresince gebe bir kadının enerji ihtiyacı gebe olmayan bir kadınla aynıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde bu gereksinim artış göstermektedir (24). Gebeliğe normal vücut ağırlığında

başlayan gebeler için ilk trimesterde ek enerji alımına gerek görülmezken, ikinci trimester için 340 kkal/gün, üçüncü trimester için 452 kkal/gün ek enerji alımı önerilmektedir (13).

4. MAKRO BESİN ÖĞELERİ

4.1. Karbonhidratlar

Beslenmede, karbonhidratlar ve lif gibi bazı besinsel bileşikler glisemik indeks ve glisemik yanıtı düzenlemeye katkıda bulunurlar ve gebelik sırasında gestasyonel diyabetin oluşumunu, yönetimini, anne ve bebekte klinik sonuçlarını etkileyebilmektedirler.

Karbonhidratlar, postprandiyal glukoz düzeylerini etkileyen en temel besin öğesidir. Bu nedenle de karbonhidrat takibi glisemik kontrolün sağlanmasında en önemli strateji olarak görülmektedir (25). Dolayısıyla GDM'li kadınlar için, diyet karbonhidratının miktarına ve türüne özellikle dikkat edilmelidir. Diyetteki karbonhidrat yapısındaki çeşitlilik, kan glukozu yanıtları ve diğer fizyolojik sonuçlar üzerinde değişken etkilere sahiptir (26,27). Diyetteki birçok karbonhidratı (glukoz, sakkaroz, makarnalarda bulunan pişmiş nişastalar, patates, beyaz ekmek) ince bağırsaklarda kolayca sindirilir, emilir ve kan glukozunda hızlı bir artışa katkıda bulunur. Bazı diyetsel karbonhidratlar ise onları sindirime karşı dirençli kılan veya tamamen sindirilmeyen bir yapıya sahiptir ve bunlar kan glukozunda daha yavaş artışa (örneğin, düşük glisemik indeks-DGI) yol açmaktadır (26).

Gestasyonel diyabetli gebelerin beslenmesi planlanırken beslenme değerlendirilmesi Diyet referans alımı (Dietary Reference Intakes-DRI) rehberine uygun olarak yapılmalıdır. Diyet referans alımı rehberi, tüm gebeler için en az 175 gr karbonhidrat ve 28 gr lif önermektedir. Diyabetli hastalarda tüm beslenme tedavisi için geçerli olduğu gibi, karbonhidrat miktarı, tipi ve dağılımı yemek sonrası glukoz seviyelerini özellikle glisemik dalgalanmaları etkileyecektir (28).

Gebeliğin 2. trimesterinde makro besin ögesi alımları, anormal glukoz metabolizması riski ile ilişkilidir. Bu konu ile ilişkili bir çalışmada, enerjinin daha yüksek oranda doymuş ve trans yağ alımından gelmesi, eklenmiş şekerden gelen oranın artışı, sebze ve meyve posası tüketiminin azlığının açlık glukozunun artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (29).

Postprandiyal glukoz artışı diyetdeki karbonhidrat kısıtlaması ile kontrol altına alınabilmektedir. Düşük glisemik indeksli karbonhidrat kaynağı kullanıldığında uygun postprandiyal glukoz düzeyine ulaşılabildiği, insülin ihtiyacının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (3).

Karbonhidrat alımında, sebzeler, meyveler, baklagiller, tam tahıllar, süt ürünleri ve düşük glisemik indeksli yüksek posalı besinler ilave şeker içeren diğer kaynaklara tercih edilmektedir ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, düşük glisemik indeksli karbonhidratları önermektedir (3,30).

Karbonhidrat alımı ile GDM'nin önlenilebileceği ya da kontrollü izlenebileceği beslenme müdahaleleri değerlendirilmiştir. 2000'den fazla aşırı kilolu ve obez, 20 haftalık gebede standart bakım veya rafine karbonhidrat alımını içeren yoğun yaşam tarzı değişikliğinin uygulandığı LIMIT çalışmasında (31); yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulanan gebelerin bebeklerinde daha düşük oranda LGA'lı bebek olasılığı ve respiratuar distres sendromu riski olduğu ve hastanede kalma oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Glisemik indeks Baby 3 (GI Baby 3) çalışmasında gestasyonel diyabet riski yüksek 139 kadından düşük GI diyeti uygulayanların, yüksek GI diyeti uygulayan gruba kıyasla normoglisemiyi sürdürmek için daha az insüline ($p = 0.007$) ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (26,32).

Tüketilen karbonhidratın miktarı ve cinsi kadar gün içerisindeki dağılımı da önemlidir. Bu dağılım, gebenin yeme alışkanlıkları ve plazma glukoz yanıtlarına göre

belirlenmelidir. En iyi glukoz yanıtı toplam miktarın gün içerisinde uygun şekilde dağıtıldığı ve kahvaltıda tüketilen miktarın kısıtlanmasıyla elde edilmektedir. Karbonhidrat toleransı, yüksek kortizol düzeyleri nedeniyle sabahları daha düşüktür. Bu nedenle postprandiyal kan glukoz düzeylerinin en zor yönetildiği öğün de kahvaltı öğünüdür. Kahvaltı sonrası hipergliseminin önlenmesi için karbonhidrat alımının ve toplam karbonhidrat miktarının genellikle 3 ana, 2-4 ara öğüne bölünerek verilmesi ve kahvaltıda 15-45 gr aralığında tutulması önerilmektedir (11,13,25). Ancak ana ve ara öğünlerdeki karbonhidrat oranlarının gebenin beslenme gereksinimlerine ve kan glukoz düzeylerine bakılarak bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmektedir (26).

Amerikan Diyabet Birliği'nin 2018 yılı ve Beslenme ve Diyetetik Akademisinin (Academy of Nutrition and Dietetics) önerilerine göre gebelerde alınması gereken posa miktarı 28 gr/ gün olmalıdır (28,33). Bu miktar gastrik boşalmayı yavaşlatmak ve postprandiyal glukoz düzeylerini düşürmek için yeterli olmaktadır. Yüksek posalı diyetlerin kan glukoz düzeylerine ek bir faydası bulunmamaktadır. Bu konuda GDM'li bireylerle yapılan bir çalışmada düşük posa (20gr), orta düzeyde posa (20-40 gr) ve yüksek düzeyde posa (70-80 gr) alımları karşılaştırıldığında üç grup arasında ortalama kan glukozu ve postprandiyal glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (34).

Prospektif kohort bir çalışmada, diyet posası ile GDM oluşum riski arasında güçlü negatif bir ilişki saptanmıştır. Gestasyonel diyabet oluşum riskinde toplam diyet posasının her 10 gr/gün artışı ile %26 azalma, tahıl kaynaklı posanın her 5 gr/gün artışı ile %23 ve meyve kaynaklı posanın her 5 gr/gün artışı ile %26 oranında azalma olduğu saptanmıştır (35).

Beslenmede karbonhidrat miktarı kadar içeriğini de belirlerken düşük GI'li beslenme ön plana çıkmaktadır. Düşük GI'li beslenmenin etkilerini incelemek için yapılmış bir

meta-analiz sonuçlarına göre, düşük glisemik indeksli bir diyet ve yüksek lifle beslenen gebelerde makrozomi riski ve insülin ihtiyacının büyük ölçüde azaldığı belirtilmiştir (36).

4.2. Gebelikte protein gereksinimi

Gebelerin günlük protein gereksinimi hesaplanırken enerjinin %15-20'si oranında olmasına dikkat edilmiştir. Gebelerin beslenmesinde TBT'de protein oranı artırılırken doymuş yağ asit oranının artırılmamasına yönelik önerilerde bulunulmuştur. Bebeğin büyümesi için gebelik süresince protein gereksinimi ortalama 950 gr artar. Bu artış %30 kadardır ve anneden günde 5 gr protein çekilmektedir. Gereksinimin altında protein alımı negatif azot dengesi oluşturur. Önerilen günlük alım 60 gr/gün proteindir. Gebelikte diyetle alınan proteinlerin kalitesine de önem verilmeli ve günlük protein alımının en az %50'sinin hayvansal kaynaklı proteinlerden (süt ürünleri, yumurta, et, tavuk, balık vb) gelmesine dikkat edilmelidir. Ancak, ADA 2018 yılı kılavuzuna göre GDM'li gebelerde 71 gr/gün protein alımı olarak güncellenmiştir (28). Ayrıca bireysel farklılıklar ve gebenin beslenmesi de önem kazanmaktadır. Gebelerin diyetine günde ortalama 10 gr protein eklemenin uygun olacağı belirtilmektedir. Türk halkının diyet örüntüsü incelendiğinde günlük protein gereksiniminin %72'sinin bitkisel, %28'nin ise hayvansal kaynaklı besinlerle karşılandığı görülmektedir. Diğer bir deyişle tahıla, sebze ve meyveye dayalı bir diyetle beslenildiğinde, bu diyetin kullanım oranı %70'e kadar düşmektedir. Vejetaryenler ve bitkisel ağırlıklı beslenen gebelerin 20 gr/gün ilave yapmaları, et vb. tüketemediklerinde yerine yumurta ve kuru baklagillerin tüketimleri öneriler arasındadır. Fasulye, tahıllar, fındık ve tohumlar ve yeşil yapraklı sebzeler vegan diyetlerinde iyi protein kaynağıdır. Soya ve türevleri, karabuğday, kinoa hayvansal gıdalara benzer bir oranda aminoasit örüntüsüne sahiptir (37,38,39,40).

4.3. Gebelikte yağ gereksinimi

Yağ asitleri, glukoz homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Plazma serbest yağ asitlerinin artması, insüline duyarlı glukoz alımının doza bağımlı baskılanmasına neden olarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır (41).

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri doğum öncesi ve sonrasında beyinde hızla birikir. En hızlı birikim intrauterin yaşamda gebeliğin 3. trimesteri ve postnatal yaşamın 12. haftasına kadar olan dönemde gerçekleşmektedir. Ayrıca gebelik ve laktasyon döneminde, normalde yetişkin bir birey için önerilen 250 mg/gün eikasopentaenoik asit (EPA) + Dokozahexaenoik asit (DHA) yanında 100-200 mg/gün ilave DHA alımının sağlanması önerilmektedir (42). Gebelikte son trimester ve postnatal dönemin ilk aylarında insan beyninde, serebral içerikteki DHA ve araşidonik asit artışıyla birlikte hızlı bir büyüme gözlenmektedir. Plasentanın seçici geçirgen özelliği sayesinde omega-3 yağ asitleri yüksek oranda fetusa geçmektedir. Ancak Alfa-linoleik asitin DHA'ya dönüşümünün yetersiz olması nedeniyle fetusun yağ asidi durumu annenin yağ asidi durumuna bağlı olduğu için, maternal yağ asidi alımı, fetusun ve yeni doğanın yağ asidi durumu için önemlidir (43). Maternal beslenmedeki yağ asidi miktarına bağlı olarak fetus ve yeni doğanın DHA alımının kısa ve uzun dönem nöral fonksiyon ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür (43).

Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin durum raporunda, özellikle deniz ürünlerinden haftada en az 227 gr tüketilmesi ile omega-3 yağ asitleri alımının bebeğin görsel ve bilişsel gelişimini geliştirici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, gebelik öncesi $\geq 1\mu\text{g/gün}$ civa maruziyetinin bebekte dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili olsa

da haftada iki porsiyon balık tüketiminin bu davranışlara karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (44,45).

5. MİKRO BESİN ÖĞESİ GEREKSİNİMİ

Gestasyonel diyabetli bireylerin vitamin ve mineral gereksinimlerinin sağlıklı gebelerden farklı olduğuna dair bir kanıt bulunmaması nedeniyle IOM tarafından belirlenen DRI değerlerinin kullanımının uygun olduğu belirtilmektedir. Gebelik döneminde özellikle kalsiyum, demir, folik asit, D vitamini ve magnezyumun yeterli alımı önemlidir. Tablo 2'de gebelikte belli başlı vitamin ve minerallerin ülkemiz için gerekli olan alım miktarları belirtilmiştir (20).

5.1. Folik asit: Gebelik öncesi yeterli folik asit alımı fetusu nöral tüp defekti, düşük doğum ağırlığı ve plasentanın erken ayrılmasını önleyebildiği için diyete ek olarak 400 µg/gün folik asit desteği verilmesi önerilmektedir ve bu süreç ilk 3 ay boyunca devam ettirilmelidir (20).

5.2. D vitamini: Gestasyonel diabetes mellitus ve D vitamini ile ilgili bir sistematik derlemede gebelikteki D vitamini eksikliğinin GDM insidansını anlamlı düzeyde arttırdığı ($p = 0,002$) belirlenmiştir (46). Bir çalışmada gebeliğin erken dönemlerinde (15-18. hafta) serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin düşük ırk, yaş, gebelik dönemi ve maternal ağırlıktan bağımsız olarak GDM riskini arttırdığı bulunmuştur (47). Zhang ve ark.'nın (8) çalışmasında ise, yüksek doz D vitamini tedavisinin (iki haftada bir 50000 ünite) GDM'li kadınlarda insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir.

5.3. Kalsiyum: Kalsiyum alımının değerlendirildiği Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması sonucunda gebe ve emziren kadınlarda, süt ve süt ürünleri tüketim miktarı önerilen miktarların altında bulunmuştur. Bu yüzden bebeğin iskelet yapısı gelişimi ve annenin kemik kütesinin korunumu için tüketimin artırılması önemlidir (20).

Tablo-2. Gebelikte alınması gerekli olan vitamin ve mineral düzeyleri

	Vitamin D (µg/gün)	Kalsiyum (mg/gün)	Demir (mg/gün)	İyot (µg/gün)
GEBELİK	15 ¹	950-1000 ⁺	16	200

¹: 1 µg = 40 IU, ⁺: 19-24 yaş: 1000 mg, 25-50 yaş: 950 mg

5.4. İnositol: B grubu kompleksindeki vitamin grubuna aittir ve ana kaynak diyettedir. İnositol doğal olarak tahıllar, mısır, baklagiller ve ette bulunur. Esas olarak karaciğerde yapılır. İnsülinin etkisinde ikincil mesajıcılardan biri olan inositol fosfoglikanların bir bileşenidir. Miyo inositol takviyesinin, gestasyonel diyabetin önlenmesi üzerine etkileri ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. D'Anna ve ark.'nın (48) çalışmasında, ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olan gebe kadınlarda myo inositol takviyesinin gestasyonel diyabet ve fetal makrozomi insidansını azalttığı rapor edilmiştir. Yeni gestasyonel diyabet tanısı olan gebe kadınlarda, myo inositol takviyesinin 8 hafta boyunca uygulanması, serum insülin ve glukoz düzeylerinde bir azalmaya yol açmıştır (49). Bu çalışmalardan elde edilen veriler GDM'nin önlenmesinde inositol etkili olabilir mi sorusunu gündeme getirmektedir. Ancak sonuçlar çok net değildir, bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. PROBİYOTİK KULLANIMI

Gestasyonel diyabette probiyotik kullanımının hedefleri arasında lokal ve sistemik inflamasyonun kontrolü için doğal mikrobiyal özelliklerin düzeltilmesi ve normalizasyonu, bağırsak disfonksiyonu ve bağırsıklığın düzenlenmesi bulunur. En umut vaat eden probiyotik türleri arasında Lactobacillus ailesi, bifidobacterium ve enterococcus üyeleri bulunur.

Probiyotikler muhtemelen gıda matriksi ve diyet içeriğinin bağırsak mikrobiyotası ile nasıl etkileşime girdiğine odaklanan diyet müdahalelerinin eksik elementidir. Bu nedenle, spesifik probiyotikler, diyet müdahaleleri ile birlikte, bağırsak fonksiyon bozukluğunu, lokal ve sistemik inflamasyonu ve hamilelik sırasında uygun olmayan metabolik regülasyonu kontrol edebilirler (50,51). Gebelikte probiyotik kullanımının sindirim sistemi üzerine olumlu etkileri belirtilmiştir (39).

7. TATLANDIRICI KULLANIMI

Besleyici olmayan tatlandırıcıların, Beslenme ve Diyetetik Akademisi dahil birçok kurum tarafından tüketiminin güvenilir olduğu belirtilmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde araştırma yapılmamasına rağmen öneriler, gebeler ile ilgili sınırlı sayıda kohort çalışmasına dayanmaktadır. Ne var ki kohort çalışmalarından elde edilen veriler, hayvan araştırmalarına dayanmakta olup, gebelerin tatlandırıcı tüketimi ile bebeklerde BKİ artışı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Mekanizma değişen bağırsak mikrobiyotası ve metabolik bozukluklarla ilişkili olabilir ve gıda alımı ve yağlanmanın sinerjistik olarak artışı ile ortaya çıktığını belirtir (52).

Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin 2014 yılında yayınladığı 'Sağlıklı Gebelik için Beslenme ve Yaşam Tarzı' raporunda enerji içermeyen tatlandırıcıların kalori ve kan glukoz kontrolü açısından yararları onaylanmış olmasına rağmen sağlıklı veya GDM'li gebelerde güvenilirliğine dair çalışmaların sınırlı olduğu belirtilmiştir (53).

8. BİTKİSEL ÇAY VE ÜRÜN KULLANIMI

Hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde doğal tedavilerin kullanımı giderek popüler hale gelmektedir. Gestasyonel diyabetin tedavisi için bitkilerin gelişigüzel kullanımının yan etki, toksik etki ve fetus üzerinde olumsuz etkiler

oluşturabileceği unutulmamalıdır. Gebelik süresince tüketilen bitkisel ürünlerin dozu, sıklığı, türü, yan etkileri, riskleri ve güvenilirliği tartışmalıdır. Bitki çayları ve diğer bitkiler, uterus kontraksiyonunu artırarak düşüklere ve prematüre doğumlara neden olduğu için gebe kadınların bitki çayı tüketimlerinin sınırlandırılması gerektiği bildirilmektedir (54). Serbest radikallerin indüklediği oksidatif strese bağlı plasenta hasarı diyabetik gebelik sırasında oluşan komplikasyonların patogeneğinde yer almaktadır. Pregestasyonel gebelik sırasında oksidatif stresi iyileştirmek için potansiyel antioksidan bileşenler içeren otlar kullanılabileceği düşüncesinden yola çıkılarak planlanmış bir çalışmada; nane çayı ve siyah çay antioksidan etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmış ve çalışmada nane çayı, siyah çay ve karışım olarak hazırlanmış nane-siyah çay ekstresi olarak her biri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hem nanenin hem de nane çayının güçlü antioksidan aktivite gösterdiği, ancak nane çayı ekstresi kombinasyonunun diğerlerinin tek olarak kullanımından daha fazla antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Gestasyonel diyabette oksidatif hasar için alternatif bir tıbbi bakım olarak nane ve nane çayı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır ancak yeterli kanıt düzeyi olan çalışmalar olmadan önerilerde bulunulması tartışmalıdır (55). Gebelikte orta düzeyde güvenle kullanılabilecek bitkisel çaylar arasında ıhlamur, kuşburnu, nane ve turunçgil çayları yer almaktadır. Bu bitkisel çayların aktardan satın alınması yerine, süzen poşet şeklinde (ticari olarak hazır) olanları tercih edilmeli ve günlük tüketimde 240 mL'nin üzerine çıkılmamalıdır (53). Gebelikte bitkisel desteklerin güvenliği hakkında daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

9. ÇEŞİTLİ BESLENME MODELLERİ

Vejetaryen yiyeceklerin (kepekli tahıllar, meyve, sebze ve baklagiller gibi) ve balıkların yüksek miktarda tüketimi ile işlenmiş hayvansal ve yağlı yiyeceklerin düşük miktarda tüketimini içeren diyet modellerinin gestasyonel diyabetin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkilerine dair kanıtlar artmaktadır. Bahsedilen beslenme düzeni Akdeniz diyetidir. Akdeniz diyetinin, gestasyonel diyabet insidansının düşmesi ve diyabetik gebelerde glukoz toleransının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56,57).

Yeni Zelanda'da yapılmış bir kohort çalışmada; GDM'li kadınların GDM'li olmayan kadınlara kıyasla besin tüketim sıklığı değerlendirmesi (food frequency questionnaire-FFQ) sonucuna göre 'abur cubur-Junk food' ve 'geleneksel/beyaz ekme' diyet kalıplarına daha az bağlı olduğu ve anlamlı olarak daha düşük uyum puanlarına sahip olduğu görülmüştür. Gestasyonel diyabetli gebeler GDM'li olmayan gebelere göre yüksek yağ veya şeker içeren yiyecek ve içeceklerden daha fazla kaçınmışlardır ve beslenme bilgisini diyetisyen veya doğum uzmanından aldıklarını bildirmişlerdir. Gestasyonel diyabetli kadınların gebelik sırasında diyetlerinde önemli değişiklikler yapıyor olması büyük olasılıkla diyetisyenlerden ve doğum uzmanlarından gelen tavsiyelerle ilişkili bulunmuştur (58)

Batılı yaşam tarzı, küresel olarak artan obezite prevalansı ile birlikte, gebelerin ağırlığında bir artışa yol açmıştır. Aşırı kilolu ve obez gebe kadınlar, GDM gibi gebelik komplikasyonları için artmış risk altındadırlar. Tedavi ve beslenme müdahalesi, GDM için birincil tedavidir. Obezite, gebelik sırasında beslenme danışmanlığı yetersizliği sonucu ortaya çıkan önemli bir sorundur (59). Aslında, gebelik sırasında anne beslenmesinin bir çocuk üzerindeki etkileri, yaşamın sonraki aşamalarında ortaya çıkan bağımsızlıkla ilgili bir dizi metabolik ve inflamatuvar olayı başlatabilir. Bu nedenle, bu dönemdeki beslenme müdahaleleri batılı yaşam

tarzı ile ilişkili hastalıklara eğilimin artması olasılığını tersine çevirmek için de bir fırsat olabilmektedir.

Gebelik, kadınların kendilerinin ve bebeklerinin sağlığını ve refahını sağlamak için diyetlerine sıklıkla dikkat ettikleri bir dönemdir. Beslenmenin içeriği, miktarı ve kalitesinin GDM gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Amerikan Diyabet Birliği 2019 yılı kılavuzunda da kanıtlarla gestasyonel diyabet yönetiminde vurgulanan 'yaşam tarzı değişikliği=besleme ve egzersiz' gestasyonel diyabet yönetimin önemli bir bileşenidir (2). Diyetle yeterli mikro besin ögesi alımının sağlanması hedeflenmeli, ana ve ara öğünler bu hedefe yönelik planlanmalıdır. Bunun haricinde besinler pişirilirken besin ögesi kayıplarını en aza indirmek için birey eğitilmelidir (20). Burada beslenme modelini düzenlerken pek çok yöntem kullanılmaktadır; değişim listeleri, beslenme piramidi ve tabak modeli (Şekil 1) (60) bunlardandır. Sağlıklı beslenme modelini benimsetebilmek için gebeye diyetisyeni tarafından uygun olan yöntem ile eğitim verilmelidir.

Meyveler



Her renkten meyve tüketiniz.
Hazır meyve suları tüketmeyiniz.
Kahvaltıda meyve tüketiminden kaçınınız.
Kuru meyve tüketimini sınırladınız

Tahıllar



Tam tahıllı ürünleri tüketiniz.
Kahvaltıda müsir, geyğünden, öğünlerde, pıncır, patates ve noodle gibi ürünlerden sakınınız.
1 porsiyona denk gelen seçenekler:
-1 ince dilim tam tahıllı ekmeç
-4,5 gram pıncır makkama, pıncır veya bulgur pilavı

Süt ve Süt Grubu



Yalnızca pastörize edilmiş süt ve yoğurt tercih ediniz.
İporisyona denk gelen seçenekler:
-1 su bardağı süt
-150 gram yoğurt

Sebzeler



Nispetli olmayan sebzeler tüketiniz.
Taze, dondurulmuş veya dışık sodyum içeren sebzeleri tercih ediniz.
Diyabetler için; patates, tatlı patates, bezelye, mısır e balkebağcı gibi ürünleri sebze olarak değil tahıl olarak değerlendirdiniz.

Et Grubu



Yağsız protein tercih ediniz.
Şarküteri ürünlerinden uzak durunuz.
Günlük protein seçenekleriniz:
-30 gr balık, tavuk, kırmızı et, peynir, 50gr yumurta
-1 ölçü yağlı tohumlar (2 adet ceviz, 5-6 adet fındık)

Yağlar



Sağlıklı bitkisel yağ kullandınız.
Doymuş yağ ve trans yağdan kaçınmak için etiket okuyunuz.
Balık sağlıklı yağ içerir. Haftada 2 gün balık tüketiniz.



Şekil-1. Sağlıklı yeme tabağı, besin grupları ve piramit modeli (California MyPlate for Gestational Diabetes'ten uyarlanmıştır) (20)

10. SONUÇ

Gestasyonel diyabetli gebelere yapılan yeterli ve dengeli beslenme müdahaleleri ve eğitim düzeylerine vurgu yapılması gebeliğin kısa ve uzun vadedeki sonuçlarına olumlu etki yapacaktır.

Kaynaklar

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2019. 12. Baskı Ankara; Güncellenmiş Versiyon, Ağustos 2019: 171-8.
2. American Diabetes Association, 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019; 42: 13–28.
3. Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. Uptodate. May 2020.
4. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diab Care 2007; 30 (Suppl 2): 251-60.
5. American Diabetes Association, Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl 1): 88-90.
6. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. Am J Perinatol 1999; 16: 269-75.
7. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, et al. Macrosomia despite good glycemic control in type 1 diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. Diabetologia 2002; 45: 1484-9.
8. Reader D, Splett P, Gunderson EP. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. J Am Diet Assoc 2006; 106: 1426-33.
9. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Parra-Covarrubias A. A Medical Nutrition Therapy Program Improves Perinatal Outcomes in Mexican Pregnant Women With Gestational

- Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *The Diabetes Educator* 2009; 35 (Suppl 6): 1004-13.
10. American Diabetes Association. Position Statement: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): 61-78.
 11. Dolatkah N, Hajifaraji M, Shakouri SK. Nutrition Therapy in Managing Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review. *Journal of Family and Reproductive Health* 2018; 12 (Suppl 2): 57-72.
 12. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
 13. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi. İstanbul, Nisan 2019 (3): 43-46.
 14. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-48.
 15. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 114-9.
 16. Gilmore LA, Redman LM. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 (3): 507-11.
 17. LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group. Association of Gestational Weight Gain With Adverse Maternal and Infant Outcomes. *JAMA* 2019; 321 (Suppl 17): 1702-15.
 18. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 61: 1-7.
 19. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, et al. Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013; 41: 523-8.
 20. Türkiye Beslenme Rehberi 2015. Gebelik ve Emziliklik Döneminde Beslenme. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031: 101-2.

21. Şanlıer N, Yapareyi E, Güngör A, et al. Gebelerde ağırlık yönetimi bireysel standart beslenme danışmanlığı programı. Rakıcioğlu N, Samur G, Başoğlu S. eds. Diyetisyenler için hasta izlem rehberi ağırlık yönetimi el kitabı. Ankara: CNR sistem bilişim teknolojileri, 2017.
22. Reader DM. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care* 2007; 30 (Supp 2): 188-93.
23. Gunderson EP. Gestational Diabetes and Nutritional Recommendations. *Current Diabetes Reports* 2004; 4: 377-86.
24. Duarte-Gardea M. Nutritional Management for Gestational Diabetes. Coulston AM, Boushey CJ, Ferruzzi M. editors. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. Third Edition USA; Academic Press, 2013. 629-42.
25. American Diabetes Association. American Diabetes Association Guide to Nutrition Therapy for Diabetes. Nutrition therapy for pregnancy, lactation, and diabetes (Franz MJ, Evert, AB, eds). Second edition. USA, American Diabetes Association 2012. 181-204.
26. Mustad VA, Huynh DTT, López-Pedrosa JM, et al. The Role of Dietary Carbohydrates in Gestational Diabetes. *Nutrients* 2020; 12: 385:1-17.
27. Lovegrove A, Edwards, CH, De Noni I, et al. Role of polysaccharides in food, digestion, and health. *Crit. Rev. Food Sci Nutr* 2017; 57: 237-53.
28. Meng Y, Bai H, Wang S, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017; 131: 124-31.
29. Ley SH, Hanley A. J, Retnakaran R, et al. Effect of macronutrient intake during the second trimester on glucose metabolism later in pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94 (suppl 5): 1232-40.
30. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care* 2018; 41 (Suppl 1): 38-50.
31. Dodd, JM. For the LIMIT Randomised Trial Group; Cramp C, Sui Z, Yelland L.N et al. The effects of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese on

- maternal diet and physical activity: The LIMIT randomised trial. *BMC Med* 2014; 12: 161.
32. Markovic TP, Muirhead R, Overs S, et al. Randomized Controlled Trial Investigating the Effects of a Low-Glycemic Index Diet on Pregnancy Outcomes in Women at High Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The GI Baby 3 Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 31-8.
 33. Position of the American Dietetic Association: Health Implications of Dietary Fiber. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1716-31.
 34. Reece EA, Hagay Z, Caseria D. Do fiber-enriched diabetic diets have glucose-lowering effects in pregnancy? *Am J Perinatol*. 1993; 10 (suppl 4): 272-4.
 35. Zhang C, Liu S, Solomon CG, et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (suppl 10): 2223-30.
 36. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 3792.
 37. National Research Council. Recommended Dietary Allowances: 10th Edition. Washington DC; The National Academies Press 1989. 52: 60-77.
 38. Baroni L, Goggi S, Battaglino R, et al. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. *Nutrients* 2019; 11: 5.
 39. Özenoğlu A. Gebelikte Çeşitli Besin Öğeleri Tüketiminin Bebek Sağlığı Üzerine Etkileri. *Balikesir Saglik Bil Derg Ağustos* 2015; 4 (suppl 2): 117-21.
 40. Köksal G. Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. *Hatiboğlu Yayınları* 2000;67-83.
 41. Baysal A. Metabolik Sendrom ve Beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2003; 32 (suppl 1): 5-11
 42. Bowers K, Tobias DK, Yeung E, et al. A prospective study of Prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *The American journal of clinical nutrition* 2012; 026294.
 43. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, Monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010;8 (suppl 3):1461.

44. Gezer C, Samur G. Omega-3 Yağ Asitlerinin Bilişsel Gelişimdeki Rolü. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2012; 40 (suppl 1): 43-9.
45. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *Journal of The Academy of Nutrition And Dietetics* 2014; 114: 1099-03.
46. Poel YHM, Hummel P, Lips P. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis 2012; 23 (suppl 5): 465-9.
47. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012; 29 (suppl 7): 25-32.
48. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. Myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes care* 2013; 36: 854-7.
49. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 972-5.
50. Isolauri E, Rautava S, Collado M, et al. Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 713-9.
51. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, et al. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr* 2015; 33: 25.
52. Tsiros E, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, et al. Guidelines for Medical Nutrition Therapy in Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Critical Appraisal. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics* 2019; 119 (suppl 8): 1320-39.
53. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114: 1099-103.
54. Tel Adıgüzel K, Samur G. Gebelikte Bitkisel Desteklerin Kullanımı ve Sağlıkla Etkileşimi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2012;40 (suppl 3): 239-44.

55. Ekambaram P, Gopal K, Susai CJM. Antioxidant Reviving Role of Mint-Tea on Placenta During Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 2015; 4 (suppl 3): 501-7.
56. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, Assaad-Khalil S, Albache N, Bachaoui M, et al. Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 8-13.
57. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34: 39-58.
58. Lawrence RL, Wall CR, Bloomfield FH. Dietary Patterns and Dietary Adaptations in Women With and Without Gestational Diabetes: Evidence From the Growing Up in New Zealand Study. *Nutrients* 2020; 12: 227.
59. Poston L, Patel N. Dietary recommendations for obese pregnant women: current questions and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 1081-4.
60. CDPH 2012; Funded by Federal Title V Block Grant through the Maternal, Child and Adolescent Health Division, Center for Family Health.

GESTASYONEL DİYABETTE MEDİKAL TEDAVİ

Doç. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji Bilim Dalı

1. GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), artmış insülin direnci ve buna karşılık pankreasta beta hücrelerinin bu direnci yenecek kadar etkinlik gösterememesiyle sonuçlanan bir durumdur (1). Kontrolsüz GDM; gebelik, fetus ve yeni doğan için olumsuz sonuçlara sebep olabilir (2).

Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında tespit edilmiş olan diyabet şeklidir. Pregestasyonel diyabet, tip 1 veya tip 2 diyabetli bir bireyin gebe kalması halinde devam eden diyabet durumu olarak adlandırılır. Pregestasyonel diyabette; konsepsiyon ve embriyogenez sırasındaki hiperglisemi, artmış düşük oranlarına ve konjenital malformasyonlara neden olabilir (2). Gebeliğin daha ileri safhalarında oluşan kontrolsüz hiperglisemi, fetusta kontrolsüz büyümeye, makrozomiye, erken doğuma, omuz distosisine ve artmış sezaryan doğumlara sebep olabilir (2).

Gestasyonel diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi beslenme tedavisi ilk basamak tedaviyi oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği ve diyet ile hedef glisemik değerlere ulaşamadığında veya başlangıç kan şekeri yüksek olan hastalarda insülin tedavisi başlanması uygundur. İnsülin tedavisine alternatif olarak oral hipoglisemik ajanlarla (OHA) ilgili uzun dönem veriler kısıtlı olmakla birlikte düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeni ile OHA kullanımı ile ilgili

literatürde çalışmalar bulunmaktadır (3,4). Oral hipoglisemik ajanlardan hiçbirinin gestasyonel diyabet tedavisi için kullanım onayı yoktur. Ancak; metformin, gliburid ve akarboz ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

2. GESTASYONEL DİYABETTE ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLAR

2.1. Gliburid

Gliburid, ikinci jenerasyon sülfonilüredir ve pankreastan insülin sekresyonunu sağlar. Gliburidin tip 2 diyabet için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) tarafından kullanım onayı vardır (5). Klorpropamid ve tolbutamid gibi birinci jenerasyon sülfonilüre kullanımının teratojenite, neonatal hipoglisemiye ve fetal hiperglisemiye sebep olduğu gösterilmiştir (6,7). Orta-yüksek derecede plasental geçişi olan birinci jenerasyon sülfonilürelerin kullanımı FDA tarafından kısıtlanmıştır. Hem klorpropamid hem de tolbutamid için umbilikal kord ve maternal kanda benzer konsantrasyon değerleri gösterilmiştir. Bunun yanı sıra maternal ve fetal kanda uzamış yarılanma ömrü de birinci jenerasyon sülfonilürelerin istenmeyen etkilerini oluşturmaktadır (6-8).

Ogunyemi ve ark (3), sağlık çalışanlarının GDM tedavisine yaklaşımlarını değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada; Amerika'da diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen gestasyonel diyabette, insülin tedavisi ile devam etmek genel tedavi yaklaşım şekli olmuştur. Langer ve ark. (9) 2005 yılında yaptıkları çalışmada, gliburidin gestasyonel diyabette glisemik kontrol ve gebelik üzerine etkilerini araştırmışlardır. Gliburid 2.5-20 mg doz aralığında kullanılmış ve insülin ile karşılaştırılmıştır. Gliburid ve insülin, GDM'nin bütün formlarında (ciddiyetine göre; açlık plazma glukozu 95-139 mg/dL aralığında olanlar) eşit derecede etkili bulunmuştur. Farmakolojik tedavi gerektiren gestasyonel diyabetli hastaların %80'den fazlasında gliburid

ile glisemik kontrol sağlanmıştır. Hastaların %71 kadarı ortalama 10 mg gliburide ihtiyaç duymuşlardır.

Langer ve ark.'nın (10) 2000 yılında sülfonilüre ile yaptıkları ilk çalışmada, gliburid alan hastaların %82'sinde, insülin kullanan hastaların %88'inde glisemik kontrol sağlanmıştır. Bu çalışmada gliburid kullanan 203 hastanın sekizinde glisemik kontrolün sağlanmasında yetersizlik olduğu için insüline geçilmiştir.

Elliot ve ark.'nın (11) tek-cotyledon insan plasental modelini kullanarak yaptıkları çalışmada, farmakolojik dozda kullanılan gliburidin fetusa anlamlı miktarda ulaşmadığı gösterilmiştir.

Asyalı gebe kadınlarda yapılan daha küçük ölçekli bir çalışmada da (n = 23), insülin ve gliburid arasında glisemik kontrol açısından (ortalama ikinci saat postprandial glukoz konsantrasyonuna göre) anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (12).

Başka bir prospektif gözlemsel çalışmada (n = 64), gliburid monoterapisinin etkinliği değerlendirilmiş ve %19 oranında tedavi başarısızlık oranı tespit edilmiştir. Bu çalışma için tedavi başarısızlığından kastedilen açlık kan glukozunun >90 mg/dL olması ve 1. saat postprandial glukozun >130 mg/dL olması şeklinde belirtilmiştir (13). Gliburid tedavisinde glisemik kontrolü destekleyen faktörler olarak 30. haftadan önce açlık kan glukozunun 130 mg/dL altında olması ve 1. saat postprandial kan glukozunun 140 mg/dL altında olması ya da 30. haftaya kadar tedavi gerektirmemesi şeklinde tespit edilmiştir (sensitivite %98, spesifite %65) (13). Conway ve ark. (14) tarafından yapılan retrospektif çalışmada (n = 75), 2,5-20 mg/gün doz aralığında gliburid alan 63 gebe hastanın %84'ünde glisemik kontrol sağlanırken (ortalama glukoz 105 mg/dL, açlık glukoz 95 mg/dL, 2. saat postprandial glukoz 115 mg/dL), %16'sında insüline geçilmiştir. Glisemik kontrol sağlayan hastaların çoğunluğu gliburid için 2,5-5 mg/gün doza ihtiyaç

duymuştur. Klinik çalışmaların çoğu gliburid için insüline benzer etkinlikte ve güvenilirlikte olduğunu göstermiştir (12,14,15).

Gliburidin tip 2 diyabet için FDA tarafından onaylanmış doz aralığı 1,25-20 mg/gün'dür (5). Gliburidin maksimum zirve konsantrasyonu ilaç alımından 2-3 saat sonra gerçekleşir (16). Gebelikte artmış metabolizma nedeniyle yemek sonrası zirve glukoz değerlerine etkili olabilmek için gebe hastalar için gliburidin yemekten bir saat önce alınması önerilir (17). Bazı durumlarda GDM'de artmış gliburid dozu gerekebilir ancak, 20 mg/gün üzerinde gliburid kullanımına dair gebelerde çalışma bulunmamaktadır.

Neonatal sonuçlar açısından bakıldığında; Langer ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, GDM nedeniyle gliburid ve insülin alan hastalar; doğum ağırlığı, fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, neonatal yoğun bakım ünitesine kabul, fetal anomaliler açısından karşılaştırıldığında iki kol arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (10). Prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarda gliburid kullanan gestasyonel diyabet hastaları, insülin kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında; fetal doğum ağırlığı ve yoğun bakım ünitesine kabul açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (18,19). Bertini ve ark.'nın (20) yaptıkları randomize çalışmada ise gliburid kullanan gestasyonel diyabetli hastaların bebeklerinde makrozomi oranı, insülin kullanan gebe hastalara göre daha fazla bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gestasyonel diyabette gliburid ve insülin kullanan hastalarda neonatal hiperbilirubinemi açısından bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (13). Neonatal hipoglisemi açısından bakıldığında Langer ve ark. (10), gliburid ve insülin kullanan gestasyonel diyabetli hastalar arasında anlamlı fark bulunmazken; Bertini (20), neonatal hipoglisemi oranını, gliburid kullanan grupta %33, insülin kullanan grupta %4 oranında tespit etmiştir ($p = 0,006$).

Camelo-Castillo ve ark.'nın (21), yaptıkları bir çalışmada gliburid alan (n = 4982) ve insülin kullanan (n = 4191) gestasyonel diyabetli hastalar karşılaştırıldığında; gliburid kolunda artmış neonatal yoğun bakım ünitesinde yatış (RR = 1,41; CI = 1,23-1,62), artmış respiratuar distress sendromu (RR = 1,63; CI = 1,23-2,15), artmış hipoglisemi (RR = 1,40; CI = 1,00-1,95) ve artmış doğum yaralanması (RR = 1,35 CI = 1,00-1,82) tespit edilmiştir.

Gliburidi insülin ile karşılaştıran 10 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde (1194 hasta) neonatal hipoglisemi açısından artmış risk tespit edilmiştir (RR = 1,89; CI = 1,26-2,82). Makrozomi açısından iki kol arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (22).

Maternal sonuçlar açısından bakıldığında; sezaryen doğum oranı ve gebeliğe bağlı hipertansiyon açısından gliburid ve insülin kullanan gestasyonel diyabetli hastalar arasında fark tespit edilmemiştir (10,17,20). Bir çalışmada maternal hipoglisemi insülin kullanan grupta, gliburid kullanan gruba göre daha fazla görülürken (sırasıyla %2, %20) (9), diğer iki randomize çalışmada maternal hipoglisemi rapor edilmemiştir (12,20).

2.2. Metformin

Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltan ve glukozun periferik kullanımını artıran bir oral hipoglisemik ajan olup biguanid grubundandır. Metforminin, gestasyonel diyabette tek başına veya insülin ile kombine kullanılması halinde insülin ile karşılaştırıldığında, benzer etkinlik ve güvenilirlik profili vardır (23,24,25). Metforminin sülfonilüreye üstünlüğü, neonatal hipoglisemiye ya da neonatal hiperinsülinemiye sebep olmamasıdır (25).

Yapılan bir randomize çalışmada n = 160 metformin kullanan GDM hastalarının maternal glisemik kontrolü insülin kullanan gruba benzer şekildedir (26). Metformin 1000-2500 mg değişen dozlarda; ortalama 1500 mg olarak

kullanıldığında açlık kan glukozunun <95 mg/dL olması metformin kullanan grubun %74'ünde sağlanırken, insülin kullanan grubun %79'unda sağlanmıştır. Ortalama postprandial glukoz (<120 mg/dL) metformin kullanan hastaların %81'inde ve insülin kullanan hastaların %81'inde sağlanmıştır. Metformin kullanan hastalardan %14'ünde insülin tedavisinin eklenmesi gerekmiştir (26).

Rowan ve ark. (27) yaptıkları bir çalışmada n = 363, metformin kullanan hastaların %46'sında tedavi yeterli olmamış ve tedaviye (metformin monoterapisine) insülin eklenmiştir.

Yapılan farklı çalışmalara göre metformin ile tedavi edilen GDM vakalarının %10-46'sında metforminin yanına insülin eklenmesi gerekmiştir (24,27-29). Balani ve ark.'nın (28) çalışmasında vakaların %10'unda, Teriti ve ark.'nın (29) çalışmasında %18'inde, Niromanesh ve ark.'nın (26) çalışmasında %14'ünde insüline ihtiyaç duyulmuştur. Bu çalışmalardaki farklılıklar ırklara göre, glisemik kontrolün tanımlanmasındaki değişikliklere göre farklılıklar yaratabilir.

Metformin, GDM de 500-2500 mg/gün dozlarında ve bölünmüş dozlarda kullanılmıştır. Renal klirensi olan metforminin gebelikte yapılan farmakokinetik çalışmasında gebeliğin orta ve geç döneminde postpartum dönem ile karşılaştırıldığında; renal klirensinde sırasıyla %49 ve %29 artış gözlenmiştir. (30). Farmokinetik değişiklikler nedeniyle gebelikte metformin için daha yüksek dozlar gerekebilir. Ancak yine de artan doz ihtiyacı olsa bile 2500 mg/gün üzerinde dozlar gebelikte çalışılmamıştır. Metforminin aktif transport ile maternal fetal geçişi olur. Vanky ve ark.'nın çalışmasına göre (31) metforminin umbilikal kord serum konsantrasyonları, doğum esnasındaki maternal kan düzeylerine benzer hatta daha yüksek tespit edilmiştir. Metforminin anlamlı düzeyde fetal plasental transferi olduğu bilinmektedir (30). Buna rağmen plasental glukoz transport ya da alımını artırmamıştır (27). Bu

özelliklere rağmen, Rowan ve ark.'nın (27) yaptıkları bir çalışmada (n=363) metformin insülin ile karşılaştırıldığında; neonatal advers olaylar açısından (neonatal hipoglisemi ve respiratuvar distres sendromu gibi) artış gözlenmemiştir. Niromanesh ve ark.'nın (26) bir çalışmasında da metformin kullanımı insülin ile karşılaştırıldığında; neonatal yoğun bakım ünitesine yatış, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi ve doğum anomalileri açısından insülin kullanımına göre artış görülmemiştir.

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisinde metformin ve insülin tedavisini karşılaştıran Gestasyonel Diyabette Metformin (Metformin in Gestational Diabetes-MIG) çalışmasının orta dönem sonuçlarında (Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up-MIG TOFU); metformine maruz kalmış çocukların 2 yaşında daha fazla subkutan yağ dokuya sahip olduğu saptanırken; toplam yağ dokusu ve santral yağ dokusu açısından insülin tedavisi almış anne çocukları ile fark saptanmamıştır (32). MIG TOFU çalışmasının uzun dönem takibinde anne karnında metformine maruz kalmış 7-9 yaş çocukların total veya karın yağ doku oranında veya metabolik parametrelerinde insülin tedavisi almış anne çocuklarına göre farklılık saptanmazken; metformine maruz kalmış çocukların kilo, kol ve bel çevrelerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (33). Gebeliğin ilk trimesterinden doğuma kadar metformin tedavisi almış polikistik over sendromu tanılı annelerin metformine maruz kalan çocuklarının, 4 yaşında plasebo koluna göre artmış vücut kitle indeksine sahip oldukları ve obezite prevalansının bu grupta artış gösterdiği saptanmıştır (34).

Maternal yan etki için bakıldığında; metformin ile ilgili görülen en sık yan etki bulantı ve ishaldir. Gastrointestinal yan etkiler doz azaltılması ile giderilebilir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon metformin kullanan kolda %5, insülin kullanan kolda %14 oranında, sezaryen doğum metformin ve insülin

kullananlarda sırasıyla %43 ve %46 oranında görülmüştür (26).

Metformin ve erken doğum riski için literatürdeki sonuçlar çelişkilidir. Rowan ve ark.'nın (27) yaptığı bir çalışmada erken doğum oranı metformin alan kolda insülin alanlara göre daha yüksek çıkarken ($p = 0,04$) Balani ve ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada erken doğum oranı insülin kullananlarda metformin kullananlara göre daha yüksek çıkmıştır. Niromanaseh ve ark. (26) ise erken doğum oranını metformin alanlarda, insülin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iki kat daha yüksek bulmuşlardır.

Gliburid ve metformin karşılaştırması

Bir çalışmada ($n = 149$) metformin alan gebelerin %35'inde, gliburid alanların ise %16'sında tedavi başarısızlığı gözlenmiştir ($p = 0.01$) (35). İki yüz hasta ile yapılan başka bir randomize klinik çalışmada tedavi başarısızlığı açısından metformin ve gliburid arasında fark gözlenmemiştir (36). Neonatal advers olaylar metformin ve gliburid tedavi kollarında farklı bulunmamıştır.

2.3. Akarboz

Akarboz, kompleks nişastanın oligosakkaridlere ve sonrasında glukozu parçalanmasını engelleyerek glukoz absorpsiyonunu azaltır. Yapılan randomize prospektif bir çalışmada ($n = 70$) akarboz; gliburid ve insülin ile karşılaştırıldığında açlık ve postprandial glukoz değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak, akarboz ile tedavi başarısızlığının gliburide göre daha fazla olduğu saptanmıştır (akarboz %42, gliburid %21) (20).

Oral hipoglisemik ajanlardan sadece gliburid ve metformin gestasyonel diyabette önerilirken, akarboz da dahil olmak üzere diğer OHA ve enjektabl tedaviler (Glucagon like peptid-1 analogları) gestasyonel diyabette önerilmemektedir.

Sonuç olarak; Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA) kılavuzu GDM veya

pregestasyonel diyabetli gebelerde insülin kullanımını önermekte ve metformin ve gliburid tedavisini önermemektedir (37). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği (American College of Obstetrician and Gynecologist-ACOG) kılavuzu GDM tedavisinde, insülin tedavisini reddeden veya insülin tedavisini güvenle kullanamayacak hastalarda metformin tedavisinin alternatif tedavi olarak uygulanabileceğini belirtirken, gliburid tedavisinin sonuçlarının insülin tedavisi ile eşit olmadığından ilk tercih olarak kullanılmamasını önermektedir (38). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzu; her iki ilacın uzun dönem güvenilirlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle gebelikte kullanımlarını önermemektedir (39). Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence-NICE) kılavuzu GDM tedavisinde metformini ilk basamak tedavi olarak önerirken, gliburid tedavisini metformin ile hedefe ulaşılamayan veya metformini tolere edemeyen hastalarda önermektedir. Maternal ve Fetal Tıp Derneği (Society for maternal and fetal medicine-SMFM), 2018 yılında yayınladığı bir bildiriye metforminin GDM tedavisinde birinci basamakta insüline alternatif olarak güvenle kullanılabilceğini ancak, bu hastaların yarısında glisemik hedeflere ulaşmak için insülin tedavisine de ihtiyaç olacağını belirtmiştir (40).

3. GESTASYONEL DİYABETTE İNSÜLİN KULLANIMI

Eski yıllarda kullanılan hayvan insülini, teknolojinin gelişmesi ile yerini insan insülinine bırakmıştır. Teknolojinin gelişiminin devam etmesiyle; insülin analogları tıp dünyasında yerini aldı. Etki sürelerine göre insülin çeşitleri; uzun etkili insülin analogları (glarjin, detemir, degludek), orta etkili insülin (neutral protamine Hagedorn-NPH), kısa etkili (regüler insülin) ve hızlı etkili analoglardır (lispro, aspart, glulisin).

Regüler insülin, subkutan olarak verildikten sonra heksamerler oluşturur. Kapillerden emilim sonrası heksamerler monomerlerine ayrışır. Bu ayrışma süresi uzadıkça, regüler insülin daha yavaş etki başlangıcına ve daha uzun süreli etkiye sahip olur. Bu özellikler; regüler insülinin yemekten en az 30 dakika önce yapılmasını gerektirir ve yemek sonrası hipoglisemi riskini getirir (41). Uzun etkili insülin formülasyonları, yemekten bağımsız, lipolizi düzenlemek ve hepatik glukoneogenezi engellemek için sürekli insülin gereksinimini sağlar. NPH, orta etkili insülinidir. Etkisinin maksimum 16 saat kadar sürmesi nedeniyle günde tek sefer yeterli olmayabilir. İnsülini yaptıktan sonra gece yarısına denk gelen bir zamanda zirve etkisi göstererek hipoglisemiye sebep olabilir (41).

Belirtilen olumsuz etkilerin olmamasını sağlayacak, fizyolojiyi daha yakın şekilde taklit edecek insülin analogları geliştirilmiştir. Lispro, aspart ve glulisin hızlı etkili insülin analoglarıdır. Emilim sonrasında monomerlerin birleşmesi engellendiği için, etki daha hızlı başlar. Bu insülinlerin avantajları; postprandial glukozun zirve yapma olasılığını azaltmaları ve etki süreleri 3-5 saatle sınırlı kaldığı için gecikmiş hipoglisemi etkisinin daha az görülmesidir. Regüler insülinin aksine yemekten hemen önce yapılabilir ve yine regüler insülin ile karşılaştırıldığında hızlı etkili insülin analoglarında yemek sonrası hipoglisemi riski çok daha azdır (41). Uzun etkili insülin analogları; glarjin, detemir, degludek etki süreleri 24-42 saat kadardır. Farmokinetik özelliklerinden dolayı zirve etkileri hemen hemen hiç yoktur. Bu sebeple hipoglisemi riski uzun etkili analoglarda, NPH insüline göre çok daha azdır.

Gliburid ve metforminin gebelikte etkili olabilecek sonuçları olsa da şu an kılavuz önerilerinde GDM

tedavisinde; beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile istenen hedeflere ulaşılmadığında ilk tercih tıbbi tedavi insülin olmaktadır. İnsülinin çoğu kuruluş tarafından ilk seçenek sunulmasında iki etken vardır: birincisi glulisin ve glarjin dışında insülinlerin kategori B olması ve ikinci olarak; insülinin plasental geçişinin önemsenmeyecek kadar az olmasıdır (42, 43).

Regüler insülin ve NPH insülin, GDM'nin tıbbi tedavisinde standard tedavidir. İnsülin analoglarının kullanılmaya başlanması ile birlikte, analog insülinler de GDM tedavisinde yer bulmuştur. Regüler insülin, NPH insülin ve insülin analoglarının; etki başlama süresi, zirve etki süresi, etki süresi ve gebelik kategorisi ile ilgili bilgiler tablo 1'de sunulmuştur. Hızlı etkili insülin analogları ve uzun etkili insülin analoglarıyla yapılmış etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları da bulunmaktadır. Analog insülin çeşitlerine göre bu çalışmalar aşağıda sunulmuştur.

Tablo-1. İnsülinlerin etki süreleri ve gebelik kategorileri

İnsülin	Etki başlangıç süresi	Zirve etki süresi	Etki süresi	Gebelik kategorisi
Regüler	30 dk	3 s	8 s	B
Aspart	10-15 dk	40-50 dk	3-5 s	B
Lispro	10-15 dk	30-90 dk	3-5 s	B
Glulisin	10-15 dk	55 dk	3-5 s	C
NPH	1-2 s	4-8 s	10-20 s	B
Detemir	1-2 s	-	24 s	B
Glarjin U-100	1-2 s	-	24 s	C
Glarjin U-300	>6 s	-	36 s	İnsan çalışması yok
Degludek	1 s	-	42 s	C

NPH, Neutral Protamine Hagedorn; s, saat; dk, dakika

3.1. Hızlı analog insülinler

3.1.1. İnsülin aspart

Aspart insülinin pregestasyonel diyabette kullanımına ait daha fazla çalışma bulunmaktadır. On beş hasta ile yapılmış randomize klinik bir çalışmada, diyet ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamamış GDM'li bireylere regüler insülin ve aspart insülin verilmiş; her iki çeşit insülin öncesi ve sonrası glukoz, insülin, C peptid düzeyleri ölçülmüştür (44). Hem aspart insülin hem de regüler insülin, glukoz düşürücü etki açısından etkin olmuştur. Aspart insülin sonrası glukoz değerleri, regüler insülin sonrası değerlere göre daha düşük bulunmuştur (44). Randomize açık etiketli, GDM'de yapılan başka bir çalışmada bir kola (n = 14) aspart insülin, diğer kola (n = 13) regüler insülin verilmiştir. Yemek öncesi günde üç kere verilen regüler insülin veya aspart insülinle birlikte hastalar, günde iki kez NPH insülin almışlardır. Hem aspart hem de regüler insülin kolunda postprandial glukoz düşüşü etkin olmuştur. Aspart insülin alanlarda postprandial 30. ve 60. dakika glukoz konsantrasyonları daha düşük tespit edilmiştir (45). Hipoglisemi, her iki kolda da benzer oranda gözlenmiştir (n = 10 aspart, n = 9 regüler insülin). Her iki kolda da makrozomi gözlenmezken, bebeklerin doğum ağırlıkları benzer bulunmuştur. Bir başka randomize prospektif çalışmada regüler insülin (n = 32), aspart insülin (n = 31) ve lispro insülin (n = 33) karşılaştırılmıştır (46). Glisemik kontrol açısından üç kol arasında farklılık tespit edilmemiştir. Regüler insülin kullanan grupta 1. saat postprandial glukoz değerleri daha yüksek tespit edilmiştir (46). Aspart insülin ile ilgili yapılmış bir meta-analizde regüler insülin ile karşılaştırıldığında aspart insülin daha güvenli olarak bulunmuştur (47).

3.1.2. İnsülin lispro

Daha eski yıllarda yapılmış olan çalışmalarda regüler insülin ile karşılaştırıldığında lispro insülinin; konjenital malformasyonlar, erken doğum, doğum ağırlığı açısından farklı olmadığı gösterilmiştir (48). Ancak, daha yakın dönemde gerçekleşmiş olan ve dokuz gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde lispro kullanan kolda; artmış doğum ağırlığı tespit edilmiştir (47). Regüler insülin ile karşılaştırıldığında; konjenital malformasyon, neonatal hipoglisemi, respiratuar distres sendromu açısından farklılık görülmemiştir (47).

3.1.3. İnsülin glulisin

İnsülin glulisin için güvenilirliğe yönelik yapılmış bir meta-analiz çalışmasında veri bulunmamaktadır. Gebelik kategorisi C olarak geçmektedir (48).

3.2. Uzun etkili insülin analogları

3.2.1. İnsülin detemir

İnsülin detemir ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışma ve vaka-kontrol çalışmasında detemir (n = 160), NPH kullanımı (n = 166) karşılaştırılmıştır. Detemir kullanımı ile doğum ağırlığında artış ya da neonatal hipoglisemi gözlenmemiştir (47).

3.2.2. İnsülin glarjin

İnsülin glarjinin gebelikte güvenilirliği sınırlıdır. Aslında birçok gözlemsel çalışma ve meta-analizde maternal, neonatal sonuçlar açısından NPH insüline benzer özellikler görülmektedir. Glarjin ile ilgili endişelerden biri, glarjinin tip 1 insülin benzeri büyüme faktör reseptörü (İnsülin like growth factor-1 receptor-IGF-1R) için 6,5 kat artmış afinitesinin olmasıdır. Bu durum teorik olarak fetal dokularda büyüme etkisi yaratabilir ve maternal retinopatiji ilerletici bir durum olabilir (49,50). Gestasyonel diabetes mellitus ve pregestasyonel diyabeti olan 702 hasta ile yapılmış büyük

ölçekli bir meta-analizde insülin glarjin NPH insülin ile karşılaştırılmıştır (51). Maternal, fetal ve neonatal sonuçlar glarjin için NPH insülindekine benzer oranlardadır. Erken doğum, doğum travması, konjenital anormallikler, makrozomi, neonatal hipoglisemi, neonatal yoğun bakıma geçiş, prenatal mortalite ve neonatal hiperbilirubinemi açısından artmış risk gözlenmemiştir (51).

3.2.3. İnsülin degludek

İnsülin degludek, yeni ekstra uzun etkili insülin analogudur. İnsülin degludekin gebelikte kullanımına dair tip 1 diyabetli vaka örnekleri vardır. Degludek kullanımının konjenital malformasyona sebep olduğuna dair vaka örneği yoktur. Ancak, insülin degludekin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren geniş prospektif çalışma olmadığından gebelikte şu an için önerilmemektedir.

İnsülin analoglarının plasentadan geçişi önemsenmeyecek kadar düşük düzeydedir. Genel olarak insülin analoglarının gebelikte kullanımı güvenlidir. İnsülin analogları içerisinde glarjin ve glulisin dışında diğer insülin analogları “kategori B” olarak sınıflandırılmaktadır. Glarjin için IGF-1 R'e bağlanma afinitesinin yüksek oluşu ve glulisin ile yeterli çalışmanın bulunmamasından dolayı bu iki insülin analogu GDM tedavisinde önerilmez.

İnsülin analoglarının, regüler insülin ve insülin NPH'a göre tercih edilmesi hastaya göre verilecek bir karardır. İnsülin lispro ve insülin aspart kullanımı, regüler insüline göre karşılaştırıldığında; fetal sonlanım noktaları daha iyi olmamıştır. Ancak, insülin analoglarının avantajı daha az hipoglisemiye sebep olması ve postprandial glukoz düzeylerinde zirve etkisinin daha düz bir eğri çizmesi olarak sıralanabilir. Buna göre Endokrin Kurumu (Endocrine Society) topluluğu kısa etkili insülin analoglarının GDM'de kullanımını regüler insüline tercih edilecek şekilde onaylamıştır (52).

Uzun etkili insülin analoglarından, detemir daha düşük açlık plazma glukozu ve artmamış advers gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Ancak insülin analoglarının (glarjin) IGF-1R'ye bağlanma afinitesi insülin analoglarının kullanımı için bir endişe kaynağı oluşturmuştur. Bu nedenle de glarjin halen “gebelik kategorisi C” olarak geçmektedir. NICE kılavuzu, NPH insülini bazal insülin seçiminde ilk tercih olarak sunmaktadır (53).

İnsülin degludek ve glulisin ile ilgili yeterli geniş prospektif çalışma yoktur. İnsülin analoglarının GDM'de kullanımında diğer çekince şu olabilir: NPH ve regüler insüline göre, insülin analogları daha yüksek maliyete sahiptir (41). Randomize, prospektif çalışmalarda diyabetli hasta kategorisinde sadece GDM değil tip 1 diyabetli hastaların da olması, bu çalışmaların gücünü etkileyebilir.

3.3. Gestasyonel diyabette insülin kullanımının özellikleri

Diyabetik gebelerde diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleriyle istenilen glukoz hedeflerine ulaşamadığında genel kabul görmüş olan yaklaşım insülin tedavisine başlanmasıdır. Gebelikte sülfonilüre ve metforminin kullanıldığı çalışmalar mevcut olmakla beraber, uzun süreli güvenilirlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle gebelikte kullanılmaları tavsiye edilmemekte; yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz kaldığı GDM vakalarında glisemik kontrolün insülin ile sağlanması önerilmektedir (39).

Amerikan Diyabet Derneği ve ACOG, hamilelik sırasında diyabetin tıbbi tedavisi için öncelikli olarak insülin kullanımını önermektedir ancak bazı durumlarda OHA (metformin veya gliburid) kullanımı onaylanmıştır (37, 38). “National Institute for Health and Care Excellence” genellikle kan glukoz düzeyleri uygun vakalar için ilk sırada metformini önermekte ve yeterli glisemik kontrol yok ise insüline geçilmesini önermektedir (54).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği, insülin tedavisini reddeden kadınlar için veya sağlık kuruluşunun hastaya insülin sağlayamadığı durumlarda veya güvenli bir şekilde insülin tedavisi uygulanamadığında öncelikle metformin olmak üzere OHA tedavisi kullanılabileceğini belirtmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, diyabetik gebelerin tedavisinde insülin tedavisini uygun görmekte ve OHA kullanımıyla ilgili yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir (55).

İnsülin tedavisine başlama kriterleri olarak aşağıdaki glukoz değerleri dikkate alınır:

- Açlık kan glukoz konsantrasyonunun >95 mg/dL olması
- Birinci saat postprandial glukoz konsantrasyonunun >140mg/dL olması
- İkinci saat postprandial glukoz konsantrasyonunun >120 mg/dL olması

İnsülin dozu; hastanın kilosu, hiperglisemi derecesi ve diğer demografik kriterler nedeniyle farklı bireylerde değişiklik gösterir. Gestasyonel diyabetli bireylerde insülin ihtiyacı, pregestasyonel diyabeti olan bireylere göre daha düşük olup hiperglisemi ve obezite derecesine göre değişir. Başlangıç total insülin dozu 0,1-0,5 IU/kg/gün (mevcut gebelik ağırlığı) aralığında değişebilir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde glukoz kontrolünü sağlamak için 0,7-2,0 IU/kg arasında değişen insülin ihtiyacı olmaktadır (55).

Diyabetik gebelerde farklılık gösterebilmekle birlikte en basit rejimle başlamak ve gerekli olduğu takdirde daha kompleks tedavi rejimlerine geçilmesi önerilmektedir. Eğer sabah açlık ya da gün içi preprandial glukoz değerleri yüksek ise, tercihen yatmadan önce orta veya uzun etkili insülin başlanmalıdır. Sabah, öğle ve/veya akşam yemeği sonrası glukoz seviyesi yüksek ise, preprandial hızlı etkili insülin injeksiyonu yapılır (55).

İnsülin tedavisi başlamak için hastaneye yatış gerekli değildir. Bununla birlikte, insülin yapma tekniğinin öğretilmesi ve çoklu insülin injeksiyonlarının dozajının ayarlanması ve/veya kan glukozunun etkin takibi gerektiğinde, hastaneye yatış düşünülebilir. Pregestasyonel diyabette insülin gereksinimi 3-7. haftalarda artar, 7-15. haftalarda hafif azalma görülür ve 35. haftaya kadar giderek artar (56, 57). Tip 1 diyabetiklerde 35. haftadaki insülin gereksinimi (~1,0 IU/kg/gün) gebelik öncesi gereksinimin yaklaşık iki katı kadardır. Tip 2 diyabetiklerde genellikle daha fazla insülin gereksinimi vardır (~1,5-2,0 IU/kg/gün). İnsülin doz ve titrasyonundaki değişiklikler hastanın kan şekeri takiplerindeki değerlerine (hastanede ya da evde) dayanarak yapılır. Gebelik süreci ilerledikçe sıklıkla insülin dozunda artış gerekebilmektedir ve insülin dozu titrasyonu glukoz takibine göre yapılmalıdır (55).

Kan şekeri glukoz konsantrasyonu tüm gün boyunca yüksek seyreden hastalarda dörtlü insülin tedavisi başlamak gerekebilir. Bu durumda insülin dozları; %50 orta ya da uzun etkili insülin (genellikle yatmadan önce) ve %50 kısa etkili insülin (insülin aspart ya da insülin lispro) şeklinde öğün öncesi eşit bölünerek başlanabilir.

Gestasyonel diyabetli hastalarda doğum sonrası insülin ihtiyacı genellikle ortadan kalkar. Pregestasyonel diyabetli gebelerde ise doğum sonrası insülin ihtiyacının azalacağı göz önünde bulundurulmalıdır (55). Laktasyon döneminde tıbbi tedavi gerekli olursa metformin, gliburid, glipizide, insülin kullanılabilir. Bu ajanların anne sütüne geçebildiği bilirse de, bu durum bebek için herhangi bir sıkıntıya yol açmaz (58,59).

Gestasyonel diyabeti olan kadınlar postpartum dönemde 6-12. haftalarda diyabet için oral glukoz tolerans testi ile taranmalıdırlar. Genel öneri olarak hayat boyu diyabet riski arttığı için; 2-3 yılda bir tarama önerilmektedir (48).

4. SONUÇ

Şu andaki veriler ışığında gestasyonel diyabette beslenme tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında, ilk tercih insülin tedavisidir. Oral hipoglisemik ajanlardan gliburid ve metformin ile ilgili çalışmalar bulunmakta, ancak uzun dönem verilerinin yetersiz oluşu nedeni ile gliburid ve metformin tıbbi tedavi seçeneği olarak ilk tercih sebebi değildir. İnsülin tedavisinde; daha hızlı etki, daha az hipoglisemi avantajlarıyla hızlı etkili insülin analoglarından insülin aspart ve lispro, uzun etkili insülin analoglarından insülin detemir gestasyonel diyabette kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm> [Accessed February 19, 2020]
2. Reece EA, Homko CJ. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Gibbs, DS, et al. editors. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th edition Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 246-56.
3. Ogunyemi DA, Fong A, Rad S, et al. Attitudes and practices of healthcare providers regarding gestational diabetes: results of a survey conducted at the 2010 meeting of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG). *Diabet Med* 2011; 28 (8): 976-86.
4. Ryu RJ, Hays KE, Hebert M. Gestational Diabetes Mellitus Management with Oral Hypoglycemic Agents. *Semin Perinatol* 2015; 38 (8): 508-15.
5. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (19): 2003–15.

6. Kemball ML, Mciver C, Milner RD, et al. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970; 45 (243): 696–701.
7. Christesen HB, Melander A. Prolonged elimination of tolbutamide in a premature newborn with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (6): 698–701.
8. Greene MF. Oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343 (16): 1178–1179.
9. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, et al. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (1): 134–39.
10. 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 (16): 1134-8.
11. Elliott B, Langer O, Schenker S, et al. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 807-12.
12. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, et al. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76 (3): 474–5.
13. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2004; 24 (10): 617–22.
14. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15 (1): 51–5.
15. Notelovitz M. Sulphonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic. *S Afr Med J* 1971; 45 (9): 226–9.
16. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (6): 607–614.
17. Caritis SN, Hebert MF. A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (6): 1309–12.

18. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (1): 118–24.
19. Rochon M, Rand L, Roth L, et al. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (4): 1090–4.
20. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005; 33 (6): 519–23.
21. CastilloWC, Boggess K, Stürmer T, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 2015; 169 (5): 452-8.
22. Song R, Chen L, Chen Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (8): e0182488.
23. Elliott BD, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (3): 527–30.
24. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(1):34.e1–7.
25. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (1): 55–59.
26. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98 (3): 422–9.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 2003–15.
28. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009; 26 (8): 798–802.

29. Terti K, Ekblad U, Vahlberg T, et al. Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *Rev Diabet Stud* 2008;5(2):95–101.
30. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010;38(5):833–40.
31. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, et al. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(5):1575–8.
32. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34(10):2279-84.
33. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000456.
34. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):1612-21.
35. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):55–9.
36. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, et al. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2012;40(3):225–8.
37. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2019;42: S165–72.
38. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-e64.
39. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2019.

40. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(5):B2-4.
41. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - The new insulins. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;145:59-66.
42. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015;38(1):S77–9.
43. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in pregnancy and lactation*. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2015.
44. Pettit DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, et al. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 183–6.
45. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, et al. Efficacy, safety, and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007; 24: 1129–35.
46. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin. *Diabetes Care* 2007;30(4):e11.
47. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(4):749-56.
48. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context* 2015; 4: 212282. doi: 10.7573/dic.212282. eCollection 2015.
49. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10): 888–900.
50. Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49(6):999–1005
51. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):9–16.

52. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4227–49.
53. NICE guideline. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Institute for Health and Care Excellence, 2015. nice.org.uk/guidance/ng3.
54. Feghali MN, Scifres CM. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. *BMJ* 2018;362:k2034.
55. Arslan İE, Eroğlu Altınova A. İnsülin tedavisi ve ilkeleri. Gebelik ve Diyabet. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. 38-43.
56. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24(7):11306.
57. Marcinkevage JA, Narayan KM. Gestational diabetes mellitus: taking it to heart. *Prim Care Diabetes* 2011;5(2):81-8.
58. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.044>
59. International Diabetes Federation. Global guideline on pregnancy and diabetes. Available at http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (Influenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	Kanser Metabolizması Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127.	2015	Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz ve Komplikasyon Yönetimi**
Editör: Uzm. Dr. Ferit ÇELİK

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03

e-mail : egederqisi35@gmail.com

GESTASYONEL DİYABETE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelikte ortaya çıkan ve gebelik bittikten sonra genellikle kan şekerinin normale döndüğü bir diyabet şeklidir. Gebelikte kan glukoz regülasyon bozukluğu hem anne hem de bebek için olumsuz sonuçlar doğurabilir. Gestasyonel diyabet tanısı alan anne adaylarında preeklampsi ve erken doğum riski artmıştır. Yenidoğanda ise makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, solunum sıkıntısı sendromu, konjenital malformasyonlar ve ölü doğuma neden olabilir. Bu sonuçları önlemek amacıyla gestasyonel diyabet saptanan gebelerde gebelik boyunca tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve kilo yönetimi yanı sıra glisemik hedeflere ulaşmak için gerekirse ilaç tedavisi eklenmelidir.

Doğum sonrası gestasyonel diyabetli kadınların çoğunda glukoz metabolizmasında düzelme görülmeyle birlikte, sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski yüksektir; ayrıca ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişme riski de %70-80'e kadar varmaktadır. Bu sebeple gestasyonel diyabet tanısı almış kadınların doğum sonrasında diyabeti düzelse bile prediyabetli olarak kabul edilip diyabetten korunma programlarına alınmaları ve takip edilmeleri gereklidir.

Bu kitap gestasyonel diyabete multidisipliner bir yaklaşımda bulunmak ve ortak bir dil kullanmak amacıyla İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma, Kadın Hastalıkları hekimleri ve Doğum ve Beslenme ve Diyetetik uzmanı tarafından kaleme alınmıştır. Bu kitap aracılığıyla gestasyonel diyabet konusunda okuyucunun bilgilenmesinin sağlanacağını ve gestasyonel diyabetle giderek daha fazla karşılaşan hekimler için de bir kaynak olacağını düşünmekteyiz.

