

### 3. BÖLÜM

## GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS ve GESTASYONEL DİYABET TARAMASI

İyi kontrol edilemeyen diyabet hastalarında komplikasyonlarla çok sık karşılaşılması nedeniyle, gebelik sırasında kan glukoz konsantrasyonunun normale yakın bir seviyede tutulmasına imkan veren insulin preparatlarının, tedavi yöntemlerinin ve izleme araçlarının yeterince gelişmediği 1980 öncesi dönemde şeker hastalarına gebe kalmamaları önerilirdi<sup>(1)</sup>. Sonraki dönemde, gebelik sırasında kan şekerinin yeterince etkin şekilde kontrol edilebilmesine ve izlenebilmesine imkan sağlayan gelişmeler, şeker hastalarının gebeliklerinde komplikasyon görülme sıklığını belirgin derecede azaltsa da, normal popülasyonla mukayese edildiğinde, diyabetik gebelerde komplikasyon görülme sıklığı yine de yaklaşık 3 kat daha yüksektir<sup>(2)</sup>. Konu ile ilgili uzmanlar, mevcut imkanların daha iyi kullanılması ve takibin daha sıkı bir şekilde yapılması halinde, komplikasyon görülme sıklığının çok daha aşağı seviyelere çekilmesinin mümkün olabileceğini düşünmektedir. Bu nedenle gebelik öncesinde şeker hastası olduğunun farkında olmayan gebelerin erkenden belirlenmesi ve uygun tarama yöntemleri ile gebelik döneminde ortaya çıkan bir tablo olan “**gestasyonel diyabet**”in zamanında teşhis edilmesi çok büyük önem taşımaktadır.

Tip 1 ve tip 2 diyabet, gebelik öncesi dönemde hiperglisemiye sebep olan diyabet türleridir. Tip 1 diyabetin tipik özelliği, otoimmün mekanizmalarla pankreasta insulin üretimi yapan  $\beta$  hücrelerinin tahrip olarak, vücudun ihtiyaç duyduğu üretimi yapamaz hale gelmesidir. Tip 1 şeker hastalığının,  $\beta$  hücrelerine benzer antijenik özelliğe sahip virüs enfeksiyonlarının sebep



olduğu çapraz reaksiyonlara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu grupta yer alan hastalarda tedavinin amacı düzenli insülin enjeksiyonlarıyla kan glukoz seviyesinin gün boyunca normale yakın bir seviyede tutulmasının sağlanmasıdır. Tip 2 diyabette ise temel sorun insülin üretiminin durması değil, insüline karşı direnç sebebiyle, kan glukoz konsantrasyonunun yeterince kontrol edilememesidir. Kan glukoz seviyesinin kontrolsüzlük derecesi çok geniş bir yelpaze içinde dağıldığından, tedaviye yönelik tedbirlerin de kişiye özel bir şekilde düzenlenmesi gerekir. Diyet, egzersiz ve insülinin üretimini, etkinliğini, sonuç olarak da glukozun hücreler tarafından kullanımını artırmayı hedefleyen ilaç tedavileri Tip 2 diyabetin kontrol altına alınmasını sağlayan başlıca tedbirlerdir. Gestasyonel diyabet, gebelik öncesi kan glukoz konsantrasyonu normal sınırlar içinde seyreden bir kişide, gebelik sırasında karbohidrat toleransının bozulması sonucunda ortaya çıkan diyabet tipidir. Tip 2 diyabette olduğu gibi gestasyonel diyabette de temel sorun, insülin direnci nedeniyle, üretimin ihtiyacı karşılayamamasıdır. Beslenmenin yeterince kontrollü olmamasına bağlı olarak fazla kalori alınması, vücuttaki yağ miktarının artışı ve fiziksel aktivite düzeyinin azlığı yanında, insülinin tersi yönde etki meydana getiren kortizol, prolaktin, human plasental laktojen ve progesteron gibi hormonların etkisi de gestasyonel diyabetin ortaya çıkmasında büyük rol oynar. Plasenta kaynaklı insülinaz enzimlerinin, insülin yıkılımını hızlandırması da önemli bir sebep olarak kabul edilebilir<sup>(1)</sup>.

Altta yatan sebep veya diyabetin türü ne olursa olsun, ortaya çıkan gebelik komplikasyonları, kan glukoz konsantrasyonunun kontrolsüzlük derecesi ile ilişkilidir. Diyabetin gebelikle ilişkili komplikasyonları genellikle iki gruba ayrılır. Birinci grubu, gebeliğin birinci trimestrindeki metabolik koşullara bağlı olarak gelişen konjenital anomaliler oluşturur. Gebeliğin birinci trimestrinde, kan glukoz konsantrasyonunun belirgin derecede yüksek seyretmesi en önemli teratojen faktörlerden biri olarak kabul edilir<sup>(3,4)</sup>. Birinci trimestiri belirgin derecede kontrolsüz glukoz yüksekliği ile geçiren gebelerin yaklaşık %27 kadarında konjenital anomali geliştiği



bildirilmektedir<sup>(5)</sup>. Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde en sık görülen konjenital anomaliler ve bu anomalilerin normal popülasyon oranla kaç kat daha sık görüldüğü Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, overt (pregestasyonel) diyabetli gebelerin bebeklerinde, konjenital anomalilere rastlanma oranları.**

Anomali	Rastlanma oranı
Caudal regression	252
Situs inversus	84
Spina bifida, hidrosefali ve diğer NTD'leri	2
Anensefali	3
Kalp anomalileri	4
Anal/rektal atrezi	3
Böbrek anomalileri	5
Renal Agenezi	4
Kistik böbrek	4
Çift üreter	23

İsveç'te, 1983-1985 yılları arasında doğum yapan 491 Tip 1 diyabet hastasında karşılaşılan gebelik komplikasyonu oranları, 279,000 normal gebede rastlanan komplikasyon oranları ile mukayese edildiğinde, pregestasyonel diyabetin komplikasyon sıklığını artırıcı etkisi çok açık bir şekilde görülmektedir<sup>(6)</sup> (Tablo 3.2).

İkinci ve üçüncü trimestrlerdeki kan glukoz kontrolsüzlüğü ise fetüste **makrosomi** olarak adlandırılan tabloya sebep olur. Anenin hiperglisemik olması nedeniyle, fetüsün normalden fazla insulin salgılaması bu komplikasyonun gelişme nedenini oluşturur. Klinik olarak makrosomi, bebeğin doğum ağırlığının 90. persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır. Bu da bebeğin 4000 veya 4500 gramdan daha yüksek vücut ağırlığına sahip



olması demektir. Makrosomik bebeklerde vücut yağları, yüzde, omuzlarda ve bel bölgesinde birikir. Vücutta yağ birikimi, sağlıklı ve dengeli gelişme için kullanılması gereken enerjinin büyük ölçüde yağ üretimi için kullanılması sebebiyle gerçekleşir. Bebeğin makrosomik olması, doğum sırasında çok önemli komplikasyonlara sebep olabilir. Özellikle omuzların büyüklüğü, normal yoldan doğumu zorlaştırır. Omuz çıkığı, Erby paralizisi olarak adlandırılan kalıcı nörolojik hasarlar, köprücük kemiği kırıkları, fetal distres, Apgar skoru düşüklüğü ve doğum asfiksisi, makrosomik fetüslerin doğumu sırasında karşılaşılan en sık komplikasyonlardır. Bu nedenlerle çoğu zaman fetüsün normal yoldan doğumu yerine, sezeryan sectio'nun tercih edilmesi gerekir. Ancak ultrasonografik inceleme sırasında yağ kitlesinin doğru bir şekilde belirlenmesinin bazen mümkün olmaması, sorunun erkenden belirlenmesini ve doğum şeklinin doğru bir şekilde planlanmasını zorlaştırabilir<sup>(7)</sup>. Bu nedenle de gebelik boyunca kan glukoz seviyesinin yeterince iyi bir şekilde kontrol edildiğinden kuşku duyulması halinde, doğum öncesi değerlendirmenin çok daha dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Makrosomiye ek olarak, hipoglisemi ve hipokalsemi, gestasyonel diyabetle ilişkili olarak neonatal morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli sorunlardır.

**Tablo 3.2. İsveç'te 1983-1985 yılları arasında Tip diyabetlilerde ve normal popülasyonda görülen komplikasyon oranları<sup>(6)</sup>**

<b>Komplikasyon</b>	<b>Tip1 Diyabetliler (%) (n=491)</b>	<b>Genel nüfus (%) (n=279,000)</b>
Preeklampsi	21	5
Erken doğum	25	6
Makrosomi	20	4
Gelişme geriliği	1	3
Ölü doğum	2	0.4
Anne ölümü	3	0.7

ADA (American Diabetes Association), açlık hiperglisemisi gösteren (glukoz konsantrasyonu >105 mg/dL) gebelerde, hami-



leliğin son 4-8 haftası içinde fetüs ölümlerinde artış meydana geldiğini bildirmektedir. Neonatal hiperinsulinemi, doğumdan hemen sonraki dakikalarda hipoglisemiye sebep olabilir. ADA, yeni doğan döneminde 35 mg/dL'den daha düşük glukoz konsantrasyonlarının normal dışı kabul edilmesini önermektedir<sup>(8)</sup>. Gestasyonel diyabetli gebelerin bebeklerinin %4 kadarında yeni doğan döneminde intravenöz glukoz tedavisi uygulanması ihtiyacı duyulduğu bildirilmektedir. Hipertansiyon ise gestasyonel diyabetin sebep olduğu önemli bir maternal komplikasyondur.

Gestasyonel diyabeti olan annelerde, doğum sonrasında diyabet gelişme olasılığının daha yüksek olması nedeniyle, bu grupta yer alan gebelere, doğumdan sonra 6-12 hafta içinde 75 gram glukozla oral yükleme testi uygulanması ve sonucun normal çıkması halinde testin 3'er yıllık aralıklarla tekrarlanması önerilmektedir<sup>(8)</sup>. Yine gestasyonel diyabet tanısı konan gebelerin çocuklarında uzun vadeli komplikasyon olarak obezite ve şeker hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur. Buna karşılık, şeker hastalığı riski yüksek olan bütün yetişkinlere önerildiği şekilde, vücut ağırlığı kontrolü ve düzenli egzersiz gibi yaşama biçimi ve davranış değişikliklerinin hem sonraki gebeliklerde gestasyonel diyabet tablosunun tekrar ortaya çıkmasını, hem de gebelik sonrası dönemde tip 2 diyabet gelişme olasılığını azalttığı gösterilmiştir<sup>(9)</sup>.

## **GESTASYONEL DİYABET TARAMASI**

Gestasyonel diyabet taraması amacıyla geliştirilmiş ve yayınlanmış çok sayıda rehberin bulunmasına rağmen, bunlardan 3 tanesi günümüzde daha fazla kabul görmektedir. Bunlar, Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan National Diabetes Data Group (NDDG) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen protokollerdir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen protokolde, oral glukoz tolerans testinin, aynen gebe olmayan kişilere uygulanan test gibi tatbik edilmesi önerilmektedir<sup>(10)</sup>. Testin ilk hekim ziyare-



tinde yapılması, sonucun normal çıkması halinde gebeliğin 24-28. haftaları arasında tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Gebelerde yapılan uygulama, gebe olmayanlar için önerilen uygulama ile aynı olduğu halde, sonuçların yorumlanmasında kullanılan kriterler bu iki grup için farklılık göstermektedir. Gebe olmayanlarda glukoz tolerans bozukluğu için sınır değer olan 140 mg/dL, gebelerde gestasyonel diyabet teşhisi için sınır olarak kabul edilmektedir.

NDDG ve ADA tarafından önerilen protokoller, uygulama itibarıyla birbirinin aynıdır. Her iki protokolde de tarama amacıyla 50 gram glukoz verilerek 1 saatlik test uygulanır. Tarama testi sonucunda sınırı geçenlere 100 g glukoz verilerek 3 saatlik yükleme testi tatbik edilir. Bu iki protokolde de, uygulama aynı olduğu halde, sonuçların yorumlanması sırasında dikkate alınan sınır değerler açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır. NDDG tarafından önerilen protokolde benimsenen sınır değerler ADA tarafından önerilen protokole göre daha yüksektir. Daha yüksek sınır değerlerin kabul edilmesi yalancı pozitiflik olasılığını azaltır yani spesifiteyi artırırken, yalancı negatiflik oranında da artışa yani sensitivitede azalmaya sebep olmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer batı ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de Amerikan Diyabet Birliği tarafından önerilen protokol daha fazla tercih edilmektedir.

Bir gebenin taşıdığı risk faktörleri açısından değerlendirmeye tabi tutulması ve hangi risk grubuna girdiğinin belirlenmesi, ADA tarafından önerilen protokolün ilk aşamasını teşkil eder.

### **Gestasyonel diyabet ile ilişkili risk faktörleri:**

Birinci dereceden bir akrabada diabetes mellitus öyküsü, obezite, yaşı 25'in üzerinde olması, idrar analizinde glukozüri belirlenmiş olması ve özgeçmişte ölü doğum veya büyük bebek doğurma öyküsü en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Amerikan Diyabet Birliği, gestasyonel diyabetin taranması ve teşhisi ile ilişkili tavsiyelere son şeklini 2000 yılında vermiştir<sup>(11)</sup>.



### **Amerikan Diyabet Birliği'nin risk sınıflaması:**

**1-Düşük risk grubu:** Aşağıdaki özelliklerin tamamını taşıyanlar düşük risk grubunda yer alır.

- Yaşın 25'ten küçük olması
- Gebelik öncesi vücut ağırlığının normal sınırlar içinde olması
- Birinci dereceden bir akrabada şeker hastalığı bulunmaması
- Geçmişte glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmemiş olması
- Sorunlu bir şekilde sonuçlanan gebelik öyküsü bulunmaması

Bu grupta yer alan kişilerin teste tabi tutulmasına gerek olmadığı bildirilmektedir.

**2-Orta derece risk grubu:** Düşük ve yüksek risk grubu arasında yer alan bütün gebeler, gebeliğin 24-28. haftaları arasında teste tabi tutulmalıdır.

**3-Yüksek risk grubu:** Aşağıdaki özelliklerden en az bir tanesini taşıyanlar, yüksek risk grubunda kabul edilir. Bu grupta yer alan kişiler, vakit geçirmeden teste tabi tutulmalıdır.

- Belirgin derecede obez olanlar
- Geçmişinde gestasyonel diyabet öyküsü bulunanlar
- Glukozürisi bulunanlar
- Aile öyküsü nedeniyle diyabet riski yüksek bulunanlar

### **Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) tarama ve teşhise yönelik tavsiyeleri:**

ADA gestasyonel diyabet değerlendirmesinin gebelik sonrası ilk muayenede yapılmasını önermektedir. Gestasyonel diyabet açısından yeterince risk faktörü taşıdığı belirlenenlere ilk aşamada kan glukoz düzeyi kontrolü yapılır. Bu değerlendirme aynen



gebe olmayanlara yapılan glukoz taraması şeklinde ve aynı kriterler kullanılarak uygulanır. Kan şekeri ölçümü açlıkta yapıldıysa, 126 mg/dL üzeri değerler şeker hastalığı lehine kabul edilir. Herhangi bir zamanda yapılan da yapılan kan şekeri ölçümünde ise 200 mg/dL'nin üzerindeki değerler diyabet lehine bir bulgu olarak kabul edilir. Teşhisin kesinleşmesi için, bu kontrollerin çok gecikmeden, sonraki günlerden birinde tekrarlanması gerekir. Hiperglisemi olasılığını destekleyen yeterince semptom mevcutsa tekrar çalışmasına gerek görülmez.

Risk taşıdığıının belirlenmiş olmasına rağmen, ilk glukoz taramasında gestasyonel diyabet teşhisi konulmayan gebeler, 24-28. haftalar arasında yeniden değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bu değerlendirme tek veya iki kademeli olarak yapılabilir.

**Tek kademeli değerlendirme:** Riskinin yeterince yüksek olduğu düşünülen kişilere doğrudan doğruya ağızdan 100 veya 75 gram glukoz verilerek yükleme testi yapılabileceği bildirilmekle birlikte, performansı hakkındaki bilgi birikiminin daha fazla olması nedeniyle çoğunlukla 100 gram'lık yükleme testi tercih edilir. Test için şahsın, laboratuvara standart açlık koşullarında gitmesi gerekir. İlk kan örneğinin açlıkta alınmasından sonra, hastaya 100 gram veya 75 gram glukoz çözeltisi içirilir. Uygulama 100 gram glukoz çözeltisi ile yapılıyorsa 1., 2. ve 3. saatlerde kan örnekleri alınır. 75 gram glukoz verilerek yapılan uygulamada ise yalnızca 1. ve 2. saatlerde kan örneği alınır. ABD'de ve ülkemizde genellikle 100 gram glukoz verilerek yapılan test uygulaması kabul edildiği halde, 75 gram glukoz verilen uygulama, bazı Avrupa ülkelerinde daha fazla uygulama alanı bulmaktadır. 100 gram yükleme testinin sonuçlarının yorumlanması sırasında ADA, Carpenter and Coustan tarafından önerilen sınır değerleri benimsenmiştir<sup>(8)</sup>. Sınır değerler açlık için 95 mg/dL, 1. saat için 180 mg/dL, 2. saat için 155 mg/dL ve 3. saat için 140 mg/dL kabul edilir. Hasta örneklerinden elde edilen analiz sonuçlarının 2 veya daha fazlasında bu sınırların aşılması gestasyonel diyabet lehine değerlendirilir<sup>(8)</sup>.





100 g glukoz verilerek uygulanan 3 saatlik testin tekrarlanabilirliğini araştıran bir çalışma sonucunda, testin 1 hafta sonra tekrarlanması halinde, ilk değerlendirmede pozitif netice elde edilen vakaların %25 kadarında sonucun teyit edilemediği görülmüştür (12).

**Tablo 3.3. Amerikan Diyabet Birliği'nin Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taraması ve Teşhisine Yönelik Önerileri (özet)**

**Tarama:**

- 1-Geçmişte glukoz tolerans bozukluğu bulunduğu belirlenmemiş olan, orta veya yüksek derecede risk grubunda yer alan bütün gebelere, 24-28. haftalar arasında tarama testi uygulanmalıdır.
- 2-Günün herhangi bir saatinde, son yemeğin yenme saati dikkate alınmadan 50 glukoz içeren çözelti verilir.
- 3-Birinci saatte alınan kan örneğinden glukoz ölçümü yapılır.
- 4-Ölçülen konsantrasyon  $\geq 140$  mg/dL ise yükleme testine geçilir. (Bazı uzmanlar sınırın 130 mg/dL olarak kabul edilmesini önermektedir.)

**Teşhis:**

- 1-Test, 8-14 saatlik açlık sonrasında sabah saatlerinde uygulanır.
- 2-İk olarak açlık glukoz konsantrasyonu ölçülür.
- 3- Ağızdan 75 veya 100 gram glukoz içeren çözelti verilir.
- 4- Üç saat boyunca her saat başı kan glukoz konsantrasyonu ölçülür (75 gram glukoz verilmişse 2 saat boyunca)
- 5- Aşağıdaki sınırların 2 veya daha fazla örnekte aşılması, gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi konması için yeterli bulunur.

	<u>100 g yükleme</u>	<u>75 g yükleme</u>
Açlık	95 mg/dL	95 mg/dL
1. saat	180 mg/dL	180 mg/dL
2. saat	155 mg/dL	155 mg/dL
3. saat	140 mg/dL	—

6-Klinik olarak kuşku bulunmasına rağmen, test sonuçları normal bulunursa, test üçüncü trimesterde tekrarlanmalıdır.

**İki kademeli değerlendirme:** Şahsın taşıdığı risk belirgin derecede yüksek değilse, doğrudan 2 veya 3 saatlik yükleme



testinin uygulanması yerine ilk kademede, uygulaması daha kolay olan 50 gram'lık glukoz yükleme testi tercih edilir. Bazı kurumlar ve otoriteler 50 gram glukozla 1 saatlik tarama testinin bütün gebelere uygulanmasının uygun olacağını savunmakla birlikte, ADA tarafından yapılan önerilerde, başlangıçta yapılan risk sınıflamasında “düşük risk” grubuna girenlere glukoz kontrolü yapılmasında gerek olmadığı bildirilmektedir.

Bu test için laboratuvara standart açlık koşullarında gidilmesi gerekmez. Laboratuvara başvuran hastaya ağızdan 50 gram glukoz çözeltisi içirildikten sonra, 1. saatte kan glukoz konsantrasyonu ölçülür. Elde edilen sonucun 140 mg/dL veya altında olması sonraki kademeye geçme ihtiyacının olmadığını düşündürür. Bu sınırın üzerinde bir sonuç elde edilmesi halinde kesin kararın verilmesi için ikinci kademeye geçilerek açlık koşullarında 100 veya 75 gram glukoz verilerek 3 ya da 2 saatlik yükleme uygulanması önerilir.

Uygulamada 50 gramlık yükleme testinde sınır olarak çoğunlukla 140 mg/dL kabul edildiği, halde sensitivitenin artırılması için 130 mg/dL'nin kabul edilmesinin daha uygun olacağını düşünenler de vardır. Sınır değer olarak 140 mg/dL'nin seçilmesi halinde, gestasyonel diyabet vakalarının %79'unun belirlenmesi mümkün olabilmektedir. Sınırın 130 mg/dL'ye çekilmesi halinde ise tespit edilen vaka oranı %100'e yakın bir seviyeye çıkmaktadır. Ancak sınırın 140 mg/dL kabul edilmesi durumunda test yaptıranların %13 kadarına pozitif sonuç verilirken, sınırın 130 mg/dL'ye indirilmesi durumunda pozitif sonuç verilenlerin oranı %22 civarında olmaktadır<sup>(13)</sup>.

50 gramlık tarama testinin günler arası tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, testin ertesi gün tekrarlanması durumunda, normal sonuçların %90, anormal sonuçların %83 kadarının tekrarlanabilir olduğu belirlenmiştir<sup>(14)</sup>.

### **Diyabet tanısı konmuş hastalarda tedavi hedefleri:**

Gebelik öncesi diyabet teşhisi konmuş hastalarla, gestasyonel diyabet tanısı almış hastalarda tedavinin hedefleri



birbirinin aynısıdır. Gebelik veya doğum sırasında komplikasyonlarla karşılaşma olasılığını en düşük seviyeye indirmek amacıyla, gebelik öncesi tanı alan kişilerde, kan glukoz konsantrasyonunun sıkı bir şekilde kontrol edilmesine gebeliğin planlandığı andan itibaren başlanmalıdır. Gestasyonel diyabet teşhisi konulan hastalar ise teşhisin konduğu andan gebeliğin sonuna kadar, kan glukoz seviyelerini normale yakın seviyede tutabilmek için bütün tedbirleri uygulamalıdır. Gebelik ilerledikçe, hormonal faktörler insüline karşı ilave bir direnç oluşturacağından, kan glukoz seviyesinin takibi kesintisiz bir şekilde yapılmalı ve elde edilecek sonuçlara dayanılarak gereken tedavi değişiklikleri yapılmalıdır. Tedavi amacıyla alınan tedbirlerin arzu edilen sonucu sağlayıp sağlamadığının kontrolü amacıyla esas olarak kan glukoz ölçümü neticelerine dayanılmakla birlikte, genel kontrol amacıyla hemogloblin A1c ve fruktozamin testlerinden de yararlanılabilir.

### **Kan glukoz seviyesi ile ilgili hedefler:**

Kan glukoz düzeyi, diyabetik bir gebede fetüsün sağlığını ve gelişimini etkileyen en önemli parametredir. Kan glukoz seviyesinin yüksekliği, birinci trimesterde çok önemli konjenital defektlere, üçüncü trimesterde ise makrosomi gelişmesine sebep olur<sup>(1)</sup>. Çok sayıda araştırmaların sonuçları, gebelik boyunca kan glukoz konsantrasyonunun normale yakın bir seviyede tutulması ile bütün bu risklerin çok büyük oranda azaltılmasının sağlanabileceğini göstermektedir. En iyi sonuçlara, daha düşük glukoz değerleri ile ulaşılabileceğini gösteren çok sayıda araştırma raporunun yayınlanmış olmasına rağmen<sup>(15-20)</sup>, optimum düzeyde bir başarı için, açlık kan glukoz konsantrasyonunun 90 mg/dL'nin altında, yemek sonrası 1. saatteki glukoz konsantrasyonunun ise 120 mg/dL'nin altında tutulmasının hedeflenmesi önerilmektedir. Geçmişte ADA tarafından ikinci saat için belirlenmiş olan 120 mg/dL hedefinin, 1. saat değeri olarak benimsenmesi ile makrosomi görülme sıklığında belirgin derecede azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Bir araştırmada, açlıkta 105 mg/dL'nin altı, yemek sonrası 2. saatte 140 mg/dL'nin altı hedeflendiğinde makrosomi görülme sıklığının %17.9 olmasına karşın, açlıkta 95 mg/dL'nin, 2. saatte



120 mg/dL'nin hedeflenmesi durumunda makrosomi görülme sıklığının %8.8'e indiği, diyabeti olmayan kontrol grubunda ise makrosomi kriterlerine uyan bebek doğurma oranının %6.1 olduğu belirlenmiştir<sup>(16)</sup>. Bir başka araştırmada ise, açlık kan glukoz konsantrasyonu 96-105 mg/dL arasında olan gebelerin yalnızca diyet uygulaması ile izlenmesi halinde makrosomi gelişme olasılığının %28.6 olmasına karşın, insulin tedavisi uygulanması durumunda bu oranın %10.3'e indiği bildirilmiştir<sup>(17)</sup>.

**Tablo 3.4. Gebelik sırasında kan glukoz konsantrasyonu hedefleri**

	<b>Açlık</b>	<b>Yemek sonrası 1.saat</b>
Kapiller glukoz konsantrasyonu	< 90 mg/dL	< 120 mg/dL

#### **Diyabetik gebelerin takibinde A1C testinin kullanımı**

Başlangıçta glikozillenmiş hemoglobin, daha sonra glike hemoglobin olarak adlandırılan, günümüzde daha spesifik olarak hemoglobin A1c, standart terminolojiye göre ise yalnızca "A1C" olarak adlandırılan bu test parametresi, şeker hastalarında tedaviye alınan cevabın izlenmesi amacıyla uzun bir zamandır kullanılmaktadır. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) tarafından yapılan tanımlamaya göre A1C, alfa zincirlerinin birinin veya her ikisinin N terminal uçlarında bulunan valin amino asitlerinin geriye dönüşümsüz olarak glike olması sonucu oluşan hemoglobindir<sup>(21)</sup>. Glikasyon reaksiyonunun gerçekleşmesini sağlayan primer faktörün kan glukoz konsantrasyonu olması sebebiyle, A1C'nin toplam hemoglobin miktarına % oranı, geçmiş 2-3 aylık dönem içinde kan glukoz konsantrasyonunun seyri hakkında fikir verir. Nihai raporu 1993 yılında yayınlanmış olan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve nihai raporu 1995 yılında yayınlanmış olan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) isimli araştırmaların sonuçları gerek Tip 1 ve gerekse Tip 2 diyabet hastalarında A1C % oranları ile uzun vadede diyabet komplikasyonu gelişme riski arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde göstermiştir<sup>(22-23)</sup>. Maternal hiperglisemi ve dola-



yısıyla A1C oranlarındaki yüksekliğin konjenital defektler ve diğer gebelik komplikasyonları ile ilişkisi bilindiğinden gebelik döneminde bu parametrenin özellikle diyabetlilerde yakından izlenmesi önerilmektedir. Bir araştırmada, gebelik sırasında A1C oranının 2 standart sapmadan daha fazla yükselmesinin major malformasyon görülmesi riskini artırdığı<sup>(24)</sup>, bir başka araştırmada ise Tip 1 diyabetli olup gelişme geriliği gösteren bebek doğuran annelerin tamamında A1C oranının yüksek olduğu<sup>(25)</sup> belirlenmiştir. Bu bilgiler diyabetli annelerde özellikle gebeliğin erken dönemlerinde kan glukoz konsantrasyonlarının iyi bir şekilde kontrol edilememesinin malformasyon görülme riskini artırdığını teyit etmektedir.

Her ne kadar, ilgili uluslararası kuruluşlar tarafından bu parametrenin 2-3 aylık aralıklarla izlenmesinin yeterli olduğu bildirilmekteyse de, hemogloblin A1C'nin yaklaşık olarak %50 kadarının son 1 aylık kan glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu gösterildiğinden<sup>(26)</sup> ve kan glukoz konsantrasyonunun iyi bir şekilde kontrol altına alınması durumunda 2-3 hafta ara ile yapılacak kontrollerin istatistiki olarak anlamlı şekilde trendi izleme olanağı sağlayabileceği ileri sürüldüğünden, 2-3 aylık aralıklar yerine daha kısa aralıklarla yapılacak izlemenin de alınan tedbirlerin sağladığı gelişmeyi değerlendirmek ačíısından yararlı olabileceği bildirilmektedir<sup>(27)</sup>.

Gebe olmayan diyabetlilerde A1C oranının izlenmesi sırasında kullanılacak referans değerler hakkında herhangi bir tartışma bulunmadığı halde, gebelerde kullanılan hedef değerlerin farklı olması gerektiğini gösteren çeşitli araştırmalar mevcuttur. Gebe olmayan yetişkinlerde A1C oranının referans aralığı %4.0 – 6.0 olarak belirlenmiş olduğu halde, gebelik döneminde bu oranın %4.0 – 5.0 olarak kabul edilmesi ve %5.0'i aşan oranların normal dışı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Gebelik döneminde A1C oranının gebe olmayanlara göre daha düşük oranda bulunması büyük ölçüde, gebelik sırasında bazal glukoz konsantrasyonunun daha düşük olmasıyla açıklanırken<sup>(28)</sup>, gebelik sırasında eritrosit üretim hızında artmaya bağlı olarak eritrosit volümündeki



artışın da bu sonuç üzerinde etkili olabileceğini bildiren araştırmalar mevcuttur<sup>(29)</sup>. Normal gebelik sırasında A1C oranında 11-14. haftalardan itibaren düşme başlar, 23-26. haftalar arasında en düşük seviyeye ulaşılır. Gebeliğin 31-34. haftalarında ise oran bazal seviye döner<sup>(30)</sup>.

**Tablo 3.5 A1C konsantrasyonu için önerilen referans aralıklar**

Gebe olmayanlar	Gebeler, normal	Gebeler, anormal
%4.0 – 6.0	%4.0 – 5.0	>%5.0

A1C, esas olarak diyabetli hastalarda tedaviye alınan cevabın izlenmesinde kullanılan bir test olduğu halde, bu testin gestasyonel diyabet taraması amacıyla kullanılabilirliğini düşünen araştırmacılar da olmuştur. Ancak gerek klinik performansının yeterli olmaması ve gerekse maliyetinin yüksek olması sebebiyle, rutin tarama amacıyla kullanımı önerilmemektedir<sup>(31,32)</sup>.

### Referanslar

- 1-Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy. In: Laehy JL, Cefalu WT, eds. Insulin Therapy. New York: Marcel Dekker, 2002:139-51.
- 2-Väärasmäki M, Gissler M, Ritvanen A, Hartikainen AL. Congenital anomalies and first life year surveillance in type 1 diabetic births. *Diabet Med* 2002;19:589-93.
- 3-Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesäniemi-Koukkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *Br Med J* 1984;289:345-6.
- 4-Miller E, Hare J, Cloherty J, Dunn P. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-4.
- 5-Reece EA, Homco C. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:132-45.
- 6-Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin dependant diabetes in Sweden: Acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol* 1993;10:330-3.



- 7-Uvena-Celebrezze J, Catalano P. The infants of the women with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:127-39.
- 8-ADA 2004. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27: S88-S90.
- 9-Pan XR, Li GW, Hu YH. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:1053-8.
- 10-WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation . Part I: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 11- ADA. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S77-S79.
- 12-Catalano PM, Avallone DA, Drago BS et al: Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:874-81.
- 13-Carr SR. Screening for gestational diabetes mellitus: a perspective in 1998. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2): B14-18.
- 14- Murphy NJ, Meyer BA, O’Kell RT, et al: Screening for gestational diabetes mellitus with a reflectance photometer: Accuracy and precision of a single-operator model. *Obstet Gynecol* 1994;83:1038-42
- 15-Combs CA, Gunderson I, Kitzmiller JL. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-1257.
- 16-Hod M, Bar J, Peled Y. Antepartum management protocol: time and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:B133-7.
- 17-Langer O, Berkus M, Brustman L. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):186-90.
- 18-Howorka K, Pumpirla J, Gabriel M. Normalization of pregnancy outcome in pregestational diabetes through functional insulin treatment and modular outpatient education adapted for pregnancy. *Diabet Med* 2001;18:965-72.
- 19-Veciana M, Major C, Morgan M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1996;333:1237-41.



- 20-Jovanovic L, Peterson C, Reed G. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-11.
- 21-Bry L, Chen PC, Sacks DB, Effects of hemoglobin variants and the chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47:153-63.
- 22-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in diabetes control in insulin dependant diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 23-United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependant diabetes followed for three years. *Br Med J* 1995;310:83-8.
- 24-Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79-82.
- 25-Pederson JF, Mølsted-Pederson L, Mortensen HB. Fetal growth delay and maternal hemoglobin A1C in early diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984;64:351-2.
- 26-Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose changes over time in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1313-4.
- 27-Cefalu WT, Parker TB, Johnson CR. Validity of serum fructosamine as index of short-term glycemic control in diabetic outpatients. *Diabetes Care* 1988;11:662-4.
- 28-Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, Mathiesen ER. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-1.
- 29-Madsen H, Ditzel J, Hansen P. Hemoglobin A1C determinations in diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 1981;4:541-6
- 30-Morris MA, Grandis AS, Litton JC. Longitudinal assessment of glycosylated blood protein concentrations in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:107-10.
- 31-Joshi R, Bharadwaj A. Gestational diabetes screening: can hemoglobin A1C measurement replace the glucose challenge test? *Am J Obstet Gynecol* 2002;(Suppl.):93S.





---

32-Goldstein DE. Glycohemoglobin testing in patients with diabetes: it may be underutilized now, but that is certain to change. *Diabetes Tech* 1999;1:421-3.