

Bölüm 3

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Ali Cenk ÖZAY¹
Özlen EMEKÇİ ÖZAY²

1. GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebe kadınlar ile fetusu olumsuz etkileyebilen gebeliğin en önemli medikal problemlerinden biridir.¹ Son yıllarda artan obezite, ileri maternal yaş, çoğul gebelikler gibi etkenler GDM sıklığını arttıran önemli faktörler olmuşlardır. GDM, artmış maternal morbiditenin yanı sıra, özellikle kan şekeri kontrolü düzenli olmayan hastalarda makrozomi, amniyon sıvı anomalileri ve hatta intrauterin ani fetal kayıp gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.² Ancak tarama ve tanı testleri ile hastalığın saptanabilmesi komplikasyonların önüne geçmede yardımcı olmaktadır. GDM tanısı alan hastaların birçoğunda diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanabilirken bir kısmında insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda, tedavide bazı oral antidiyabetik ilaçların da güvenle kullanılabilirliği yönünde umut verici gelişmeler yaşanmıştır. Bunun yanında gerek gebelik öncesi gerekse gebelik sırasında uygulanan koruyucu önlemlerin risk faktörü olan hastalarda bile ne kadar etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

2. TANIM VE SINIFLANDIRMA

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gestasyonel diyabeti, daha önce tip 1 veya tip 2 diyabet hastalığı olmayıp, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan glukoz intoleransı sonucu görülen hiperglisemi durumu olarak tanımlamaktadır³. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre GDM, gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte saptanan, değişen şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransıdır⁴.

Amerikan Diyabet Cemiyeti'ne göre diyabet genel olarak;

1. Tip 1 diyabet (Pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyetine bağlı)
2. Tip 2 diyabet (Çoğunlukla altta yatan insülin direncine sekonder gelişen pankreas β hücrelerinden progresiv olarak azalmış insülin sekresyonuna bağ-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yakın Doğu Üniversitesi, dr.alicenk@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Yakın Doğu Üniversitesi, ozlenemekci@yahoo.com

lı)

3. Gestasyonel diyabet
4. Spesifik nedenlere bağlı diğer diyabet tipleri (monogenik diyabet sendromu, ilaca bağlı...vs) olarak sınıflandırılır.³

Dünya Sağlık Örgütü'nün gebelikte görülen hiperglisemiler ile ilgili yaptığı sınıflandırma da;

1. Diyabetes mellitus (hamile olmayan kişilerle aynı kriterlerle tanımlanır)
2. Gestasyonel diyabet (normal diyabet için alınandan daha düşük cut-off değeri alınır) şeklindedir.⁴

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG), GDM takibinde gebelere yaklaşımda White sınıflandırmasına göre yapılan sınıflandırmayı temel almaktadır.¹ Buna göre gestasyonel diyabet tip A olarak adlandırılır. A1GDM diyetle regüle, A2GDM ise ilaç tedavisi verilen hastaları tanımlar.¹

3. PREVALANS

Gestasyonel diyabet prevalansı, hasta yaşı, kullanılan tanı kriterleri, etnisite ve vücut kitle indeksine göre farklılık göstermektedir. 2019 yılında dünya genelinde 20 milyon doğumun veya canlı doğumların %16'sının gebelikte hiperglisemiden etkilendiği ve bunların %84'ünün GDM'ye bağlı olduğu bildirilmiştir.⁵ 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelikte görülen tüm diyabet tiplerinin oranı %7 iken bu olguların %86'sı gestasyonel diyabetti.⁶

4. PATOFİZYOLOJİ

Gebelik boyunca maternal metabolizmada birçok değişiklik olur. Gebeliğin ilk aylarında, adipoz dokuda artış gibi daha çok anabolik değişiklikler görülür. Diyabet ile komplike olmamış bir gebelikte, ilk trimesterde insülin sensitivitesi artar veya aynı kalır. Böylece daha sonra kullanılmak üzere yağ dokusuna glikoz depolanması kolaylaşır. Gebeliğin geç dönemlerinde ise insülinemi, glisemi, lipoliz ve yağ depolarının azaldığı katabolik süreç hakimdir. Bu değişiklikler gebelikte artan maternal hormonlar ve plasentadan salgılanan diğer mediatörler aracılığıyla gerçekleşir ve fizyolojik periferik insülin direnci ile sonuçlanır.⁷ Glikoz düzenlenmesini sağlamak için pankreas beta hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gerçekleşir ve insülin sekresyonu artar. Adaptasyon mekanizmalarının yeterli olmadığı durumlarda maternal glikoz intoleransı meydana gelir ve GDM için zemin oluşur. GDM patofizyolojisinde, pankreas beta hücre disfonksiyonu, inflamasyon, nörohormonal disfonksiyon, kronik insülin direnci gibi etkenler rol almaktadır.⁸ Sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen GDM patogenezinde genetik

faktörlerin de yer aldığı bildirilmektedir.⁹⁻¹¹ Tablo 1’de GDM için belirtilen risk faktörleri bulunmaktadır.

Tablo 1: Gestasyonel diyabet için risk faktörleri ^{10,12,13}
İleri maternal yaş
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Ailede diyabet öyküsü
Makrozomik bebek öyküsü
Yüksek vücut kitle indeksi
İrk
Sigara
Genetik
Polikistik Over Sendromu

5. TARAMA VE TANI

Gestasyonel diyabetin taranması, tanı konulan hastalarda tedavinin zamanında düzenlenmesi ve oluşabilecek gebelik komplikasyonlarının azaltılması açısından önemlidir. GDM taraması için kaç gram glukoz yükleme testinin yapılması hakkında optimal bir yaklaşım yoktur ve bu konu tartışmalıdır. Bu konuda, bir basamaklı test ve iki basamaklı test yaklaşımları olmak üzere farklı iki öneri vardır.

5.1. Bir Basamaklı Test

Bu tarama modelinde hastalara tek sefer 75 gram glukoz yükleme yapılır. Hastalarda açlık, 1. saat ve 2. saat serum glukoz seviyeleri bakılır. Bu değerlerden en az birinin yüksek çıkması GDM tanısını koymak için yeterlidir. Testin normal değerleri tablo 2’de gösterilmiştir. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında toplam 23316 gebe kadın incelenmiştir ve gebeliğin 24-28. haftaları arasında tek sefer 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmıştır.¹⁴ Bu çalışmanın sonucunda artan maternal serum glukozu ile birlikte maternal ve fetal yan etkilerin arttığı gösterilmiştir. 75 gram OGTT ile getirilen yeni tanı kriterleri, GDM tanısının sıklığının eski kriterlere göre artmasına yol açmıştır. Öncesinde %5-6 olan GDM insidansı 75 gram OGTT testi kriterleri kullanıldığında %15-20 seviyelerine çıkmıştır.¹⁵ Günümüzde Amerikan Diyabet Cemiyeti, Endokrin Cemiyeti gibi birçok bilimsel topluluk 75 gram tek sefer yapılan OGTT’yi önermektedir.^{3,16}

5.2. İki Basamaklı Test

Amerika'da iki basamaklı tarama testi klinisyenler tarafından daha çok kabul görmüştür.¹ ACOG ve Ulusal Sağlık Örgütleri daha çok iki basamaklı ölçümü önermektedir.^{1,17} Bu test şeklinde öncelikle 50 gram glukoz yüklemesi yapılır. Bu testin yapılması için hastanın aç olması şartı aranmaz. Test değeri $\geq 130-140$ mg/dL olması yüksek olarak kabul edilir. Bazı kaynaklarda bu değer ≥ 140 mg/dL olarak alınır. Test sonucu pozitif gelen hastalara 100 gram glukoz yüklemesi yapılır. Kan şekeri ölçümleri, açlıkta, yükleme sonrası 1. saat, 2. saat ve 3. saatte olmak üzere toplam 4 kere yapılır. Buna göre anormal değerler, açlık ≥ 95 mg/dL, 1. saat ≥ 180 mg/dL, 2. saat ≥ 155 mg/dL ve 3. saat ≥ 140 mg/dL olarak kabul edilmektedir. 100 gram OGTT sonrası 2 ve üzeri anormal değer varlığında GDM tanısı konulur. Ancak ACOG, tek değer yüksek olduğu hastalarda, GDM tanısı konulmasa da kötü gebelik sonuçları açısından riskin arttığını ve gebelik takibinde dikkatin artırılmasını önermiştir.¹ Tablo 2'de bir basamaklı ve iki basamaklı testler özetlenmiştir.

Tablo 2. Tek basamaklı ve iki basamaklı oral glukoz tolerans testlerinin normal değerleri

Bir basamaklı test (75 g) *Bir değer yüksek olması tanı koydurur.	Sabah açlığında 75 g glukoz yüklenir. Açlık: ≥ 92 mg/dL 1.saat: ≥ 180 mg/dL 2.saat: ≥ 153 mg/dL
İki basamaklı test (50 g/100 g) *İki ve üzeri değer yüksek olması tanı koydurur.	1.basamak: Herhangi bir zamanda (açlık şart değildir) 50 g glukoz yüklenir. ≥ 140 mg/dL ise ikinci basamağa geçilir. 2.basamak: Sabah açlığında 100 g glukoz yüklenir. Açlık: ≥ 95 mg/dL 1.saat: ≥ 180 mg/dL 2.saat: ≥ 155 mg/dL 3.saat: ≥ 140 mg/dL

6. TEDAVİ

6.1. Hayat Tarzı Değişikliği ve Aralıklı Kan Şekeri Ölçümü

GDM tanısı konulan tüm hastalar diyetisyen eşliğinde medikal nütrisyon terapisi almalıdır. Ek olarak fiziksel aktiviteyi arttırmalı, kilo kontrolünü sağlamalıdır. Düzenli serum glukoz takibi yapılarak hastaların kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. Hastaların yaklaşık %80'inde hayat tarzı değişiklikleri yeterli olmaktadır.¹⁸ Endokrinoloji Cemiyeti, bu hastalarda karbonhidrat alımının tüm diyetin %35-45'i ile sınırlandırılmasını ve bu miktarda küçük-orta porsiyonlar-

dan oluşan 3 ana öğün ile 2-4 arası sayıda ara öğünlere dağıtılmasını önermiştir.¹⁶ 2014 yılında diyetin maternal ve neonatal sonuçlar üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde sadece düşük glisemik indeksli beslenmenin olumlu sonuçlara yol açtığı belirtilmiştir.¹⁹

Hastaların günde dört kere, açlık, birinci ve ikinci saatte kan şekeri takibi yapmaları önerilmektedir.²⁰ Buna göre yapılan ölçümlerin normal değerleri;

- Açlık: ≤ 95 mg/dL
- 1.saat: ≤ 140 mg/dL ve
- 2.saat: ≤ 120 mg/dL şeklinde olmalıdır.²⁰

6.2. İnsülin

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı GDM hastalarında geleneksel tedavi ajanı insülinidir. Ayrıca oral antidiyabetik ajanların tolere edilemediği veya kontrendike olduğu hastalarda da tercih edilir. İnsülin tedavisi ile kan şekeri düzenlenmesinin maternal ve neonatal morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.²¹ Tedavide kullanılacak insülin tipi, kullanım sıklığı ve zamanlaması hastanın kan şekeri seviyelerine göre kişiselleştirilmelidir. İnsülinin plasenta bariyerini geçmemesi ve fetüs açısından güvenli olması, birçok klinisyen tarafından GDM tedavisinde ilk seçenek tedavi ajanı olmasını sağlamıştır.^{22,23} Ancak uygulama şeklinin enjeksiyon olması, hastalara eğitim verilmesi gerekliliği ve tedavi uyumunu zorlaştırması açısından dezavantajdır. Şu an piyasada bulunan insülin preparatları insan kaynaklı veya rekombinant insülin türevleri şeklindedir. İnsülinin sınıflandırılması genel olarak etki süresine göre yapılır. Buna göre insülin türevleri; hızlı etkili olanlar (lispro, aspart ve glulisin), kısa etkili (regüler insülin), orta etkili (nötral protamin Hagedorn, NPH) ve uzun etkili (detemir ve glargin) şeklindedir.

6.2.1. Hızlı Etkili İnsülin Türevleri

Bolus insülin olarak ta adlandırılırlar. Yemek sonrası salınan endojen insülini taklit ederler. Ticari formları lispro, aspart ve glulisindir. Regüler insüline göre daha hızlı pik değere ulaşır ve etki süresi daha kısadır (3-5 saat).²⁴ Aspart insülinin plasental geçişi ile ilgili çalışma yoktur ancak lispro insülinin plasentayı geçmediği gösterilmiştir.²⁵ Aspart insülin ile ilgili yapılan bir meta-analizde, GDM veya gebelik öncesinden itibaren diyabeti olan hastalarda makrozomi ve sezaryen doğum oranları arasında fark bulunmamıştır.²⁶ Bu meta-analizde ayrıca lispro insülin ile regüler insülin karşılaştırıldığında, lispro kullanımında, ciddi maternal hipoglisemi ve yenidoğan sarılığının daha düşük olduğu ancak yenidoğanda artmış doğum kilosunun daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur.²⁶ Glulisin ile ilgili yapılan bir çalışmada ise GDM veya gebelik öncesinde var olan diyabet durumlarında neonatal komplikasyon veya konjenital anomali açısından risk artışı bildirilmemiştir.²⁷

Bu veriler ışığında hızlı etkili insülinlerin regüler insüline, yenidoğan sonuçları açısından üstünlüğü yoktur ancak maternal hipoglisemi olasılığının artmış olduğu durumlarda tercih edilebilirler.

6.2.2. Orta -Uzun Etkili İnsülin Türevleri

Orta-uzun etkili insülin türevleri bazal insülin olarak ta adlandırılır. Esas olarak, gıda alımından bağımsız, lipolizi düzenlemek, hepatik glukoneogenezi önlemek için küçük dozlar halinde kullanılırlar. NPH orta etkili bir insülin türevidir. 4-7 saatte pik değere ulaşır ve etkisi 13-18 saat sürer. Gece alınan NPH insülin sabah saatlerinde pik değerlere ulaşır ve sabah açlık kan şekeri yüksek çıkan GDM hastalarında iyi bir seçenektir. Ancak azda olsa komplikasyon olarak gece hipoglisemileri görülebilir.

Detemir ile ilgili gebelikte yapılan çalışmalar sınırlıdır. Plasental geçiş gösterilmemiştir.²⁸ Yapılan bir meta-analizde NPH insülin ile detemirin benzer etkinlikte olduğu ve detemirin hipoglisemik yan etkisinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.²⁹

Glargin insülin de diğer orta ve uzun etkili insülin ajanları gibi terapötik dozlarda plasentayı geçmez ve etkinliği 24 saate kadar sürebilir.³⁰⁻³¹ Glargin insülin, tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü reseptörüne yüksek afinite gösterir.³² Bu da teorik olarak artmış fetal büyüme riski oluşturabilir ancak bu konu yeni çalışmalarla netleştirilmeye muhtaçtır. Diğer birçok insülin preparatlarının gebelik kategorilerinin B olmasına rağmen, glargin insülin ile ilgili bu risk ve çalışmaların yetersizliği nedeniyle gebelik kategorisi C'dir (Amerikan FDA).

6.3. Oral Anti-diyabetik İlaçlar (OAD)

Oral anti-diyabetikler son yıllarda GDM tedavisinde birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bunlardan metformin ve sülfonilüreler (çoğunlukla gliburid) daha çok kullanılmış olan ajanlardır.

6.3.1. Metformin

Metformin biguanid ailesinin 3 üyesinden biridir. Temel etkisi karaciğerde glukoneogenezi baskılayarak hepatik glukoz üretimini azaltmasıdır. Ayrıca intestinal glukoz emilimini azaltır ve glukozun iskelet kası ve yağ dokusu gibi periferel dokulara geçişini de artırır.³³ En sık yan etkisi ise gastrointestinal intoleranstır. Metformin, plasentayı geçmektedir.³⁴ GDM'de metformin kullanımının insülin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada glisemik kontrol benzer olarak bulunmuştur.³⁵ Preterm doğum ve maternal kilo alımı metformin grubunda daha az izlenmiştir ancak doğum kilosu, düşük doğum ağırlıklı bebek, gelişme geriliği gibi perinatal sonuçlar ve yan etki açısından insülin ile arasında anlamlı farklılık izlenmemiş-

tir.³⁵ 2017 yılında yayınlanan, 12 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, toplam 2365 kadın değerlendirilmiştir ve metformin kullanımının preterm doğumla ilişkisiz olduğu belirtilmiştir.³⁶ Ayrıca metformin grubunda makrozomi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, neonatal hipoglisemi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon hastalığının azaldığı tespit edilmiştir.³⁶ Bu çalışmada, metformin grubunda tek olumsuz perinatal sonuç olarak enstrümantal doğum artmış bulunmuştur.³⁶

6.3.2. Gliburid

Glibenklamid olarak da bilinen gliburid, ikinci jenerasyon sülfonilüre grubuna ait bir ajandır. İnsülin sekresyonunu arttırarak etki gösterir. Genellikle postparandial yüksek kan şekereğini düzenlemede daha etkindir.^{37,38} Metformin gibi gliburid de plasentayı geçer.³⁹ Langer ve arkadaşları, GDM tanılı hastalarda gliburid ile insülin tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada, glisemik kontrol açısından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir.⁴⁰ Ayrıca artmış doğum kilosu, makrozomi, fetal anomali ve respiratuar distres sonuçları da benzer bulunmuştur.⁴⁰ Bu çalışmada, hastaların %4'ünde gliburid dozu maksimuma (20mg) çıkılmasına rağmen glisemik kontrol sağlanamayarak insüline geçilmiştir.⁴⁰ Yakın zamanda yapılan ve insülin ile gliburid tedavisini karşılaştıran bir meta-analizde, 1194 hasta içeren toplam 10 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre gliburidin neonatal hipoglisemi riskini arttırdığı saptanmıştır.⁴¹ Artmış doğum ağırlıklı yenidoğan eğilimi gliburid grubunda artmıştır ancak ortalama doğum ağırlığı, makrozomi ve diğer parametreler açısından farklılık görülmemiştir.⁴¹ Literatürde gestasyonel diyabet tedavisinde, gliburid ile metformini karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri 2015 yılında George ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmadır.⁴² Bu çalışmada yazarlar, çalışmanın birinci amacı olarak 6 adet neonatal sonucu (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, makrozomi, respiratuar hastalık, doğum travması, ölü doğum veya yeni doğan ölümü) birleşik sonuçlar olarak sunmuşlardır. İkinci amaç olarak ise glisemik kontrolü, gebeliğin indüklediği hipertansiyonu, erken doğum, doğum şekli gibi gebelik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Gliburid grubunda hastaların %35'inde birleşik sonuçlardan en az biri görülmüşken, metformin grubunda bu oran %18.9 saptanmıştır (p=0.02). Veriler tek tek incelendiğinde ise bu farkı yaratan etmenin hipoglisemi olduğu görülmüştür (p=0.001). Çalışmanın ikinci amacı kapsamında yer alan veriler açısından gruplar arası anlamlı farklılık izlenmemiştir.⁴²

7. KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diyabet özellikle glisemik kontrol sağlanamadığında ciddi maternal ve fetal/neonatal problemlere yol açabilir. GDM, kısa dönemde annede artmış

preeklampsi riski, artmış ağırlıklı veya makrozomik bebek, polihidramniozis, ölü doğum ve neonatal morbidite ile ilişkilidir. Konjenital malformasyon açısından risk artışı yoktur. Yeni doğan açısından uzun dönemde, çocukluk çağına obezite, bozulmuş glikoz toleransı ve metabolik sendrom riski artmıştır. Anne açısından ise ileri yaşamında tip 2 diyabet gelişmesi için bir risk faktörüdür.

GDM ilişkili en önemli neonatal sonuç makrozomidir. Bu risk annenin aşırı kilo alması ve persistan hiperglisemik durumda olmasıyla artar. Makrozomi ise artmış operatif doğum riski ile omuz distosisi gibi doğum komplikasyonları ile ilişkilidir. Ancak iyi bir glisemik kontrol ile komplikasyonlar açısından sağlıklı obstetrik popülasyon ile benzer sonuçlar alınabilir. Maternal ve fetal/neonatal komplikasyonlar tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Maternal ve perinatal komplikasyonlar	
Maternal	Fetal/Neonatal
Gestasyonel hipertansiyon	Makrozomi
Preeklampsi	Erken doğum
Polihidramnioz	Doğum travması
Sezaryen doğum	Omuz distosisi
Omuz distosisi	Neonatal hipoglisemi
İleride artmış tip 2 diyabet riski	Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı
	Respiratuar distres
	Perinatal ölüm

8. KORUYUCU TEDBİRLER

GDM öngörüsü açısından maternal vücut kitle indeksi önemlidir. Kilolu ve obez kadınlarda GDM olasılığı artmıştır.⁴³ Dolayısıyla diyet ve egzersiz, hastalıklardan korunmada etkili rol alabilir.⁴⁴ Koivusalo ve arkadaşları, kilolu ve obez gebelerde diyet ve egzersiz gibi hayat tarzı değişikliklerinin GDM sıklığını azalttığını belirtmişlerdir.⁴⁵ 2016 yılında yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada vücut kitle indeksi ≥ 29 kg/m² olan gebelerde sağlıklı beslenme ve fiziksel egzersiz yapılmasının GDM oluşma riskini azalttığı gösterilememiştir ancak gebelikte alınan kilonun azalmasını sağladığı tespit edilmiştir.⁴⁶ Bunun tersine Aune ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, gebelik öncesi ve erken gebelikte yapılan fiziksel egzersizin GDM açısından koruyucu olduğu belirtilmiştir.⁴⁷

Metforminin tip 2 diyabet gelişmesinde koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Ancak GDM olasılığını azalttığına dair kanıt yoktur.⁴⁹ Metforminin sadece polikistik over sendromlu hastalarda GDM riskini azalttığı belirtilmiştir.⁵⁰

Nutrisyonel destek olarak kullanılan myo-inositol, D vitamini, selenyum, magnezyum, çinko ve probiyotiklerin GDM'ye karşı koruyucu etkisinin olabileceği belirtilmekle birlikte bu konularda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır ve lokal çalışmalar olduğundan tüm topluma genellenmesi doğru olmayacaktır.⁵¹

Son zamanlarda bariatrik cerrahinin diyabet üzerine ilişkisini gösteren çalışmalar artmaktadır. Gestasyonel diyabet için koruyucu etkisini inceleyen bir çalışmada, bariatrik cerrahi yapılan hastalarda GDM sıklığının azaldığı ifade edilmiştir.⁵² Ancak bu konuda kesin bir şey söylemek için çalışmalar yeterli değildir.

9. GEBELİK TAKİBİ, DOĞUM ŞEKLİ VE ZAMANLAMASI

Gebelik takibi sırasında kan şekeri regülasyonu katı bir şekilde sağlanmalıdır. Bu konuda multidisipliner bir yaklaşım tercih edilmelidir. Hastanın takibinde obstetrisyen, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır. 2016 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde kadının ve bebeğin sağlığını iyileştirmede en ideal kan şekeri aralığının belirlenmesi için yeterli kanıt olmadığı yönünde veri sunulmuştur.⁵³ Pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda fetal ölüm riskinin artması suboptimal glisemik kontrol ile ilişkili olduğu için, kötü glisemik kontrollü GDM hastalarında risk artışı beklenmektedir. Bu nedenle antenatal fetal değerlendirmeler (kontraksiyon stres test, non-stress test, biyofizik profil, ultrasonografi ve doppler gibi) yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yararlı olabilir. Ayrıca, OAD veya insülin ile tedavi verilen GDM hastalarında zaman zaman olabilecek glisemik kontrol bozuklukları nedeniyle antenatal fetal değerlendirme önerilir. Ek bir morbiditesi olmayan kötü glisemik kontrollü veya ilaç kullanan GDM hastalarında antenatal fetal testler 32. gebelik haftasında başlatılmalıdır. Ancak eşlik eden başka risk faktörleri de varsa 32. gebelik haftasından önce başlanması önerilir. Kan şekeri diyetle iyi kontrol alınmış GDM hastalarında (A1GDM) 40. gebelik haftasına kadar intra uterin ex riskinin arttığı gösterilmemiştir. Bu nedenle bu grup hastada (A1GDM) antepartum fetal testlerin gerekliliği hususunda ve antenatal fetal testlerden hangisinin/hangilerinin, ne sıklıkla yapılacağı konusunda görüş birliği yoktur. Bu konuda kliniklerin kendilerine özgü yaklaşımları tercih edilebilir. Ancak, klinisyenler arasında, hipergliseminin polihidramnioza neden olması göz önünde bulundurularak amniyon mayi ölçümlerinin yapılması yaygındır.¹

GDM hastalarında doğumun normalden erkene çekilmesinde amaç, ilerleyen gebelik haftasıyla teorik olarak artan intrauterin exitus olasılığını ve fetusun hızlı kilo alması nedeniyle makrozomiye bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltmaktır. Doğum kararı verilirken prematüriteye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar ile ilerleyen gebelik haftasına bağlı oluşabilecek intrauterin exitus, makrozo-

mi, omuz distosisi gibi olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. GDM'ye bağlı komplikasyonları azaltmak adına 37+0/7 ile 38+6/7 gebelik haftaları arasında hasta bireysel olarak tüm riskleriyle değerlendirilip duruma göre doğum planlanması kabul edilebilir.¹ Ancak geç preterm dönemde (34+0/7 hafta ile 36+6/7 hafta arasında) doğum, kan şekeri regülasyonu için hastaneye yatış gerektiren durumlar ile antenatal fetal testlerinde kötüleşme olan hastalarda düşünülmelidir.¹ İyi glisemik kontrol sağlanmış olan GDM hastalarında doğum için terme kadar beklenebilir.^{54,55} 2018 yılında yapılan Cochrane derlemesinde ek risk faktörü olmayan, 37-40 hafta arasında planlanmış doğum (indüksiyon veya sezaryen) ile ekspektan yönetim yapılan GDM hastalarının karşılaştırılmasında maternal-perinatal sonuçlar, omuz distosisi, doğum komplikasyonları, sezaryen veya operatif doğum açısından farklılık izlenmemiştir. Sadece planlanmış doğum grubunda fetal hiperbilirubineminin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁵⁶ ACOG, A1GDM hastalarında, başka bir risk faktörü yoksa doğum için 40+6/7 gebelik haftasına kadar beklenmesini önermektedir.¹ A2GDM hastalarında doğum 39. gebelik haftasında planlanmalıdır. Bu hastalarda gebelik ve doğum komplikasyonlarının artmış olması nedeniyle doğum kararını vermede tahmini fetal ağırlık önemli rol oynar. Makrozomi sınırına ulaşmış olan fetuslarda planlanmış sezaryen önerilebilir.¹

İntrapartum takiplerde A1GDM grubu hastalar genellikle insüline ihtiyaç duymazlar. A2GDM grubu ise aktif eylem sırasında 1-2 saatte bir monitorize edilmelidir ve glukoz kontrolünü sağlamak amacıyla gerektiğinde %5 dekstrozlü mayi veya insülin takviyesi yapılmalıdır.⁵⁷

10. DOĞUM SONRASI TAKİP

Doğum sonrası GDM hastalarının büyük çoğunluğunda glukoz intoleransı görülmemektedir. GDM hastalarıyla ilgili 2002 yılında yapılan bir derlemede, postpartum 6 hafta ile 28 yıl arasında değişen kontrol sürelerinde ve farklı etnik gruplarda diyabet gelişme oranı %2.6 ile %70 arasında bildirilmiştir.⁵⁸ ACOG ve ADA tüm gestasyonel diyabet tanılı hastalarda doğumdan 6-12 hafta sonra glukoz intoleransı açısından test yapılmasını ve bu testin her 1-3 yılda bir tekrar edilmesini önermiştir.^{1,20} Bu nedenle klinisyenler, GDM tanısı alan tüm hastalara postpartum dönemde artan diyabet riski ve glukoz intolerans testi gerekliliği açısından bilgi vermelidir.

KAYNAKÇA

1. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64. doi:10.1097/AOG.0000000000002501.
2. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J.* 2011 Jun;87(1028):417-27. doi: 10.1136/pgmj.2010.109157.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;(Suppl 1):13-27. doi:10.2337/dc18-S002.
4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;103(3):341-63. doi:10.1016/j.diabres.2013.10.012.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Erişim tarihi:05.05.2020.
6. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, et al. Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009. *Matern Child Health J.* 2015;19:635-42. doi:10.1007/s10995-014-1553-5.
7. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:259-70. doi: 10.1002/dmrr.390.
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
9. Kleinberger JW, Maloney KA, Pollin TI. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practice. *Am J Perinatol.* 2016; 33(13):1319-26. doi: 10.1055/s-0036-1592078.
10. Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19:376-90. doi: 10.1093/humupd/dmt013.
11. Wu L, Cui L, Tam WH, et al. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep.* 2016;6:30539. doi: 10.1038/srep30539.
12. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:103-13. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x.
13. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:1975S-1979S. doi: 10.3945/ajcn.110.001032.
14. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
15. 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. doi: 10.2337/dc11-1641.
16. 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. doi: 10.1210/jc.2013-2465.
17. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements.* 2013;29(1):1-31.
18. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-48. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.
19. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3345-55. doi: 10.2337/dc14-1530.
20. 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):S251-60. doi: 10.2337/dc07-s225.

21. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1904–10. doi: 10.2337/diacare.24.11.1904.
22. Challier JC, Hauguel S, Desmaizieres V. Effects of insulin on glucose uptake and metabolism in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(5):803–7. doi: 10.1210/jcem-62-5-803.
23. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 1):S168–83. doi: 10.1016/j.cjcd.2013.01.044.
24. Toledano Y, Hadar E, Hod M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(7):963–73. doi: 10.1080/14740338.2016.1182153.
25. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1390–4. doi: 10.2337/diacare.26.5.1390.
26. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):749–56. doi: 10.1007/s00404-015-3692-3.
27. Doder Z, Vanechanos D, Oster M, et al. Insulin glulisine in pregnancy—experience from clinical trials and post marketing surveillance. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):17–20. doi:10.17925/EE.2015.11.01.17.
28. Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, et al. Insulin detemir does not cross the human placenta. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):e20-1. doi: 10.2337/dc14-2090.
29. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):426.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.010.
30. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352(2):174-83. doi: 10.1056/NEJM-ra040832.
31. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):29-33. doi: 10.2337/dc09-1045.
32. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):888–900. doi: 10.1111/dom.12098.
33. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):434-41. doi: 10.1007/s00125-006-0141-7.
34. Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, et al. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotiledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:29-33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.013.
35. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2003-15. doi: 10.1056/NEJMoa0707193.
36. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jun 24;7(6):e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557.
37. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):691–9. doi:10.1080/17425255.2016.1187131.
38. Caritis SN, Hebert MF. A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1309–12. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829007f0.
39. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, et al. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:270-4. doi: 10.1016/j.ajog.2005.12.005.
40. 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 Oct 19;343(16):1134-8. doi: 10.1056/NEJM200010193431601.
41. 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 Aug 3;12(8):e0182488. doi: 10.1371/journal.pone.0182488.

42. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide--a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;55(1):47-52. doi: 10.1111/ajo.12276.
43. Alptekin H, Çizmecioglu A, Işık H, et al. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. *J Endocrinol Invest.* 2016 May;39(5):577-83. doi: 10.1007/s40618-015-0427-z.
44. Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, et al. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Sep;12(9):533-46. doi: 10.1038/nrendo.2016.88.
45. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(1):24-30. doi: 10.2337/dc15-0511.
46. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, et al. Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):903-913. doi: 10.1210/jc.2016-3455.
47. Aune D, Sen A, Henriksen T, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol.* 2016 Oct;31(10):967-997. doi: 10.1007/s10654-016-0176-0.
48. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, et al. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jul;4(7):382-93. doi: 10.1038/ncpendmet0843.
49. Chatzakis C, Goulis DG, Mareti E, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus in overweight or obese pregnant women: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Dec;158:107924. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107924.
50. Yarandi RB, Behboudi-Gandevani S, Amiri M, et al. Metformin therapy before conception versus throughout the pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Jul 23;11:58. doi: 10.1186/s13098-019-0453-7.
51. Plows JF, Reynolds CM, Vickers MH, et al. Nutritional Supplementation for the Prevention and/or Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 1;19(9):73. doi: 10.1007/s11892-019-1199-1.
52. Różańska-Walędzia A, Walędzia M, Bartnik P, et al. The Influence of Bariatric Surgery on Pregnancy and Perinatal Outcomes-A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020 May 2;9(5):1324. doi: 10.3390/jcm9051324.
53. Martis R, Brown J, Alsweiler J, et al. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 7;4(4):CD011624. doi: 10.1002/14651858.CD011624.pub2.
54. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323-33. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182255999.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Committee Opinion No. 560. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-10. doi:10.1097/01.AOG.0000428648.75548.00.
56. Biesty LM, Egan AM, Dunne F, et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD012910. DOI: 10.1002/14651858.CD012910.
57. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec;132(6):e228-e248. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960.
58. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1862-8. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862.

