

GEBELİK VE ENDOKRİN HASTALIKLAR

GEBELİKTE HORMONLAR

HORMON	Yükselme Başlangıç (gün)	Pik Yüksekliği (Hafta)	Diyabetojenik Gücü
Östradiol	32	26	Çok Zayıf
Prolaktin	36	10	Zayıf
hCS	45	26	Orta
Kortizol	50	26	Çok Kuvvetli
Progesteron	65	32	Kuvvetli

GEBELİK - HİPOFİZ

- MR incelemede hipofiz 3 kat büyür
- Nörohipofiz görüntülenemez
- Kromofob hücrelerde artış
- İmmünohistokimyasal incelemede:
 - FSH ve LH sekrete eden hücrelerde azalma,
 - PRL sekrete eden hücrelerde hiperplazi

GEBELİK

- **Prolaktin sekrete eden hücrelerde:**
 - Mitoz artışı
 - Hiperplazi
- **GH sekrete eden hücrelerde:**
 - mRNA'da azalma

GEBELİK - SERUM PROLAKTİN DÜZEYİ

- Gebeliğin 5-8. Haftasında normalin 10 katı
- TRH, Antidopaminerjik ajanlar ve uyku dinamikleri normal
- Emzirme olmazsa postpartum 2. Haftada normale dönmektedir

GEBELİK - MATERNAL FSH, LH

- **Östrojen, Progesteron, Prolaktin ve İnhibin yüksekliğinin feed-back etkisi ile baskılanmıştır.**
- **GnRH uyarısına hipofiz yanıtı azalmış veya kaybolmuştur.**

GEBELİK - TİROİD HORMONLARI

- TBG yıkımı östrojen tarafından azaltılır. Gebeliğin 6-9. Haftasından sonra serum düzeyleri artmaya başlar. 20-24. Haftalarda pik yapar (Normalin 2 katı). Doğumdan birkaç hafta sonra normale döner.
- Tiroid volümü TBG ile doğru orantılı artar.
- TBPA düzeyleri değişmez.
- Serum Total T3, T4 yükselir, serbest T3, T4 normal veya hafifçe yüksek, serum T3/T4 oranı T3 lehine yükselir.

GEBELİK - BÜYÜME HORMONU (GH)

- Bazal ve uyarılmış GH düzeyleri düşüktür.
- IGF-1 düzeylerinde değişme olmaz.
- Östrojen ve progesteron hCS düzeylerini artırır.

GEBELİK - GH

- Gebelik proliferatif retinopati seyriini kötüleştirir.
- Background retinopatililerde % 85 ilerleme (19 hastanın 3'ünde proliferatif gelişim).
- Mikroanevrizmalarda gebelik döneminde gelişme, gebelikten sonra regresyon.

GEBELİK - KORTİZOL

- **Östrojen CBG düzeyini yükseltir.**
 - Total kortizol düzeyi yükselir
 - Serbest kortizol yüksektir.

GEBELİK - ACTH

- **ACTH düzeyleri yüksektir.**
- **ACTH stimülasyonuna aşırı kortizol yanıtı gözlenir.**
- **Deksametazon supresyonuna:**
 - **Serum total kortizol ve serbest kortizol yanıtı imkomplettir.**
 - **Plasental/maternal ACTH ?**

GEBELİK - KALSİYUM METABOLİZMASI

Maternal kemik kitlesi	Değişiklik yok
Serum kalsiyum (total ve iyonize)	Azalı
Barsaktan emilim	% 70-80 artar
Glomerüler kalsiyum filtrasyonu	Artar
1-25 Dihidroksikolekalsiferol	Artar
25 (OH) kolekalsiferol	Değişiklik yok
PTH	Değişiklik yok
PTHrP	Artar

GEBELİK - MATERNAL KALSİTRİOL YAPIMINDA ARTIŞ

- Aktif D vit. Metabolitleri D vit bağlayıcı globuline bağlanarak dolaşır.
- Gebelikte D vit bağlayıcı globulin artmıştır.
- Östrojen, plasental laktojen ve PTH, renal 1 alfa hidroksilaz aktivitesini uyarırlar.
- Plasantada kalsitriol yapılır.
- Laktasyon maternal kalsitriol yapımını uyarır.

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

- **HİPOFİZ ADENOMLARI**
 - Semptomlar (Amenore, galaktore)
 - Adenom çapına göre (Mikro, makro adenom)
 - Adenom tipine (Prolaktinoma vd)
- **LENFOSİTİK HİPOFİZİT**
- **HİPERTİROİDİ**
- **HİPOTİROİDİ**
- **DİABETES MELLİTUS**

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

- **HİPOFİZ ADENOMLARI**

- Adenom çapına göre

- Mikroadenom

- Görme alanı defekti: < % 1
- Baş ağrısı: % 5
- Ciddi nörolojik sekel: Yok

- Makroadenom

- Görme alanı defekti: % 20
- Baş ağrısı: % 40-50
- Ciddi nörolojik sekel: Var (Bitemporal hemianopsi, görme alanı konsentrik daralması, kör noktanın genişlemesi)

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

• HIPOFİZ ADENOMLARI

– İZLEM

• Mikro-makro adenom

- Görme alanı ayda bir gebelik boyunca yapılır
- Eğer defekt minimal ise izleme göre doğum planlanır
- Semptomlar artıyorsa, fetus matur ise doğum yaptırılır. Değilse TSR uygulanır veya bromokriptin tedavisi verilir.
- Radyoterapi kontrendikedir.
- Kavernöz sinüse invaze olanlarda fetusun durumu ne olursa olsun gebelik sonlandırılır ve radikal tedavi yöntemleri uygulanır.

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

- **LENFOSİTİK HIPOFİZİTİS**

- Gebeliğin son döneminde veya postpartum dönemde görülür.
- Etyolojide otoimmünite rol oynar.
- Hipofiz adenomlarından ayrılamayabilir.
- Kortikosteroid tedaviden yararlanabilirler.
- Bu hastalar hipofiz yetmezliği açısından izlenmelidir.

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

- **HİPOTİROİDİ**

- Hipotiroidide gebelik nadir oluşabilir (oligoovulasyon)
- Tanı konmuş ve L-T4 tedavisi alanlarda genelde sorun olmaz
- Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde yeterli iyot replasmanı kretinizmi önleme açısından büyük önem taşımaktadır.
- Tiroid hormon replasmanı alan hipotiroidili hastalarda tedavi gebelik boyunca kesilmemelidir.

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

- **HİPERTİROİDİ**
 - Normal gebelik:
 - Guatr
 - Kardiyak output artışı
 - Periferik vazodilatasyon
 - TBG artışı
 - Eutiroid status

GEBELİKTE ENDOKRİN HASTALIKLAR

• HİPERTİROİDİ

- Hipertiroidili gebelerin % 1-3'ünde komplikasyon görülür.
- Abortus olasılığı artar (% 10-25 oranında prematüre doğum)
- TSHRAb plasentayı geçerek fetusta guatr ve geçici neonatal hipertiroidi oluşturabilir.
- RAİ tedavisi kontrendikedir.
- Propiltiourasil 300 mg/gün'ün altındaki dozlarda güvenlidir.
- Doğum sonrası bebek PTU toksik etkileri açısından incelenmelidir.
- Yüksek doz gerekenlerde 2. Trimestrde operasyon planlanır (yüksek doz iyot)

MODİFİYE WHITE SINIFLAMASI

A- Diyabetes Mellitus, DİYET + OAD

B- Başlama yaşı > 20, diyabet yaşı < 10 yıl

C- Başlama yaşı 10-19, diyabet yaşı 10-19 yıl

D- Başlama yaşı < 10, diyabet yaşı > 20 yıl

E- Pelvik damarlarda kalsifikasyon

F- Nefropati

R- Proliferatif retinopati

FR- Nefropati +Proliferatif retinopati

G- Kötü obstetrik hikaye

H- Aterosklerotik kalb hastalığı

GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI

- **PREGESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS**
 - **Tip 1 Diabetes Mellitus**
 - **Tip 2 Diabetes Mellitus**
 - **Sekonder Diabetes Mellitus**
- **GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS**
 - **Gebelikte Bozulmuş glukoz Toleransı**
 - **Tanı konmamış önceden başlayan DM**
 - **Tanı konmamış önceden başlayan Bozulmuş glukoz Toleransı**

NORMAL GEBELİKTE MATERNAL METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

- Açlık plazma glukoz düzeyi düşer,
- Postprandial plazma glukoz düzeyi yükselir,
- Açlık ve postprandial plazma insülin düzeyleri yükselir,
- İnsülin duyarlılığı azalır,
- Lipoliz artar.

GEBELİKTE GLUKOZ İNTOLERANSI:

- Yeterli beta hücre rezervi olmayan kadınlarda BGT gelişir,
- Oral glukoza 30 ve 60. dakikalarda insülin yanıtı azalır,
- İV glukagona C-peptid yanıtı azalır fakat proinsülin düzeyleri yüksektir,
- Daha önce GDM öyküsü olanlarda postpartum beta hücre disfonksiyonu devam eder. Bunlarda Tip 2 DM gelişme oranı yüksektir.

DİYABETİK GEBEDE METABOLİZMA:

- Erken dönemde KH toleransının azalması insülin duyarlılığının azalması ile paralel seyreder,**
- Bu durum Tip 1 DM'lularda uygulanan insülin dozu arttırılarak kompanse edilir.**
- Gebelik, lipolizin artışı ile ketoza eğilimi arttırır. Orta derecede hiperglisemide fetusta exitus oranı yüksektir.**
- Tip 2 DM'da gebelik öncesi İnsülin Direnci genellikle vardır ve insülin yapımı artmıştır.**

DİYABETİN GEBELİK, FERTİLİTE VE EMBRİYOGENEZE ETKİSİ:

- **Plasentanın glikojen içeriği ve insülin bağlama kapasitesi artar** (tirozin kinaz aktivitesi artışı ve iri bebek oluşumu).
- **Puberteden önce diyabet gelişirse menarş gecikebilir.**
- **Tip 2 DM'da PCOS insidensi yüksektir.**
- **Embriyogeneze etkili faktörler:**
 - **Kötü metabolik durum**
 - **TNF-alfa**
 - **Serbest radikaller**
 - **Araşidonik asit, miyo-inozitol**
 - **Çinko**

DİYABETİK KONTROL-MALFORMASYON İLİŞKİSİ:

- Kan HbA1c düzeyi:**
 - 4-6 SD yüksek ise konjenital anomali 4 kat,**
 - 6 SD ve üzerinde ise 12 kat artmaktadır.**
- Anomalilerin çoğu 7. haftadan önce oluşmaktadır.**
- Gebelik planlanmadan önce metabolik kontrol sağlanmalıdır.**

FETAL BÜYÜMEYE DİYABETİN ETKİSİ:

- **Maternal besin transferi artar (macrosomia).**
- **Doğum ağırlığı ile beta hücre sekresyonu arasında ilişki vardır** (kord kanı ve amnios sıvısında insülin, C-peptid ve proinsülin düzeyleri yüksektir).
- **Postprandial glukoz düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki vardır.**
- **IGF-1'in maternal-fetal besin transferini arttırdığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir** (fetal insüline bağımlı etki).
- **Maternal obezitede (GDM, Tip 2 DM) makrozomi oranı 2 kat fazladır.**

FETAL PANKREAS GELİŞİMİNE DİYABETİN ETKİSİ:

- Beta hücre büyüme ve replikasyonunu glukoz ve Amino Asitler düzenler.
- Postnatal replikasyon sınırlıdır.
- Kötü metabolik kontrol 16-26. haftalarda beta hücre kitlesi ve insülin sekresyonunu arttırarak fetal hiperinsülinemi oluşturur.

GEBELİK VE DİYABET

HEDEFLER

- **1. TRİMESTR:**

- **Glisemik kontrol** (AKŞ <90 mg/dl, TKŞ <126 mg/dl, HbA1c normal düzeyde olmalı)
- **İnsülin tedavisi gözden geçirilmelidir.**
- **Diyet düzenlenmelidir** (folat)
- **Komplikasyonlar araştırılmalıdır** (nefropati, retinopati, vasküler hast. vd)
- **Sigara ve alkol yasaklanmalı.**
- **Obstetrik inceleme + US**

Bu dönemde spontan abortus riski yüksektir !!!

GEBELİK VE DİYABET

HEDEFLER

- **2. TRİMESTR:**

- **Glisemik kontrol** (AKŞ <90 mg/dl, TKŞ <126 mg/dl, HbA1c normal düzeyde olmalı).
- **İnsülin tedavisi gözden geçirilmeli.**
- **Hipertansiyon** (Alfa metil dopa, kalsiyum kanal blokerleri)
- **Retinopati yönünden izlenmeli,**
- **Fetal monitorizasyon-US** (18-26. haftalarda malformasyon, kalb, büyüme ve likör serebrospinalis açısından)
- **Obstetrik takip** (enfeksiyon, eklampsi)

GEBELİK VE DİYABET

HEDEFLER

- **3. TRİMESTR:**
 - **Glisemik kontrol** (AKŞ <90 mg/dl, TKŞ <126 mg/dl, HbA1c normal düzeyde olmalı)
 - **İnsülin tedavisi gözden geçirilmelidir.**
 - **Fetal monitorizasyon-US** (makrozomi ve amnios mayii)
 - **Maternal komplikasyonlar** (preeklampsi, erken doğum)

Maternal mortalite:

Diyabetliklerde % 0.1-0.5 (nondiyabetiklerde % 0.01)

Diyabetik komplikasyon varlığında oran yükselir.

DİYABETİK GEBEDE İNSÜLİN GEREKSİNİMİ:

- **1. TRİMESTR:**
 - **Tip 1 DM: 0.9 Ü/kg/gün**
 - **Tip 2 DM: 0.9 Ü/kg/gün**
- **2-3. TRİMESTR:**
 - **Tip 1 DM: 1.2 Ü/kg/gün**
 - **Tip 2 DM: 1.6 Ü/kg/gün**

GDM TANI KRİTERLERİ

(Venöz glisemi; mg/dl):

	<u>Açlık</u>	<u>1. saat</u>	<u>2. saat</u>	<u>3. saat</u>
Tarama testi (50 gr, 24-28. hf)		>140		
Tanı testi:				
CARPENTER (1998) (100 gr)	>95	>180	>155	>140
WHO-IGT (1985) (75 gr)	<140	>140	<200	
WHO-GDM	>140		>200	

DIYABETİK GEBEDE KLİNİK RİSKLER

- **25 yaş ve üzerindeki kadınlar,**
- **Obezite,**
- **Ailede DM öyküsü,**
- **Önceden DM anamnezi,**
- **Önceden makrozomi ve açıklanamayan geç veya ölü doğum,**
- **Glukozüri (enaz 2-3 kez)**
- **Yüksek riskli etnik grup**

ANNEDEKİ DİYABETİN FETUSTA OLUŞTURABİLECEĞİ KOMPLİKASYONLAR

- **Konjenital malformasyonlar**
- Makrozomi
- **Büyümede gecikme**
- Neonatal hipoglisemisi
- **Respiratuar distres sendromu**
- Hiperbilirübinemi
- **Polisitemi**

İYİ KONTROL EDİLMEMİŞ DİYABETİK GEBENİN KOMPLİKASYONLARI

- **Gebeliğe bağlı hipertansiyon**
- Kronik hipertansiyon
- **Diyabetik ketoasidoz**
- Piyelonefrit
- **Hidramnios**
- Erken doğum

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSTA MALFORMASYONLAR

<u>dönem</u>	DM'da risk oranı	Oluştuğu hafta
Malformasyon	4	7-8
Anensefali	3	6
Kaudal regresyon sendr.	212	5
Yarık dudak, damak	1,5	7
Üreter duplikasyonu	23	7
Renal agenez	6	7
Anorektal atrezi	4	7
Situs inversus	84	6