

# GEBELİK VE DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Deniz KARCAALTINCABA, Ömer KANDEMİR

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Hastanesi, Ankara

## ÖZET

*Gebelikte diyabet olgularında hem anne hem de bebeğin sağlığı açısından iyi bir glisemik kontrol gereklidir. Gebelik ve diyabette insülin tedavisi diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen olgularda ilk seçenektir. Gebelikte insülin tedavisinde amacımız fizyolojik insülin salınımını en iyi şekilde taklit edebilmektir. İnsülin tedavisinde tercih edilen ajanlar hızlı etkili insülin analogları (aspart, lispro) ve orta etkili insülin olan NPH'dır. Hastalar kendi kan şekerlerini takip etmeyi ve kendilerine insülin uygulamayı öğrenmelidir.*

**Anahtar kelimeler:** diyabet, gebelik, insülin tedavisi

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt 7: (Özel Sayı 1): Sayfa 29- 36*

## SUMMARY

### INSULIN IN THE TREATMENT OF DIABETES IN PREGNANCY

*In a pregnant diabetic patient, excellent glucose control is necessary for well-being of the mother and the fetus. Insulin therapy is the first choice in cases where diet and exercise treatment failed to achieve desired glucose levels. The rationale for insulin therapy is based on mimicking the physiology of insulin secretion. The rapid acting insulin analogues (aspart, lispro) and medium acting insulin, NPH, are the first choice for insulin therapy during pregnancy. Patients should learn how to inject their own insulin and to monitor their blood glucose levels.*

**Key words:** diabetes, insulin therapy, pregnancy

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol 7: (Special Issue 1): Pages 29- 36*

## GİRİŞ

### *Tanımlama ve Epidemiyoloji:*

Gebelikte diyabet pregestasyonel diyabet ve gestasyonel diyabet(GDM) olarak karşımıza çıkmaktadır. Pregestasyonel diyabet gebelik öncesinde var olan tip I ve tip II diyabet olgularını içerir ve gebelikte %0.5-1 oranında görülmektedir<sup>(1)</sup>. Ülkemizde GDM prevalansı ile ilgili olarak hastanemizde 2005-2007 yılları arasında toplam 21531 gebe taranarak yapılan çalışmada National Diabetes Data Group tanı kriterlerine göre %3.17, Carpenter ve Coustan tanı kriterlerine göre ise %4.48 olarak bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Gebelikte karşılaştığımız diyabet olgularının büyük bir kısmı GDM olgularıdır(%90) ve bu olguların yaklaşık olarak %15-20'si gebelik esnasında insülin tedavisine ihtiyaç gösterir<sup>(3,4)</sup>.

Gebelikte insülin tedavisi, diyet ve egzersizle kan şekeri kontrol edilemeyen olgularda halen dünyanın pek çok ülkesinde standart farmakolojik tedavidir<sup>(3)</sup>.

### *Tarihçe:*

İnsülinin 1922 yılında kullanımına kadar diyabet hastalarında gerçekleşen 100 kadar gebelik tanımlanmış ve bu olgularda %90 oranında yenidoğan mortalitesi ve %30 oranında maternal mortalite bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. O günlerde diyabet hastalarının tedavisi yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı diyet kullanmak şeklindeydi ve %70 yağ ve %8 karbonhidratlı diyet tedavisi verilerek glukozürinin önlenildiği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. 1980'lerde bile %50 oranındaki obstetrik morbidite oranı sebebiyle diyabet olgularına gebe kalmamaları tavsiye edilmekteydi. 1990'larda ise multidoz insülin kullanımı gebelik ve diyabet olgularında ortaya çıkan morbiditeyi belirgin oranda azaltmış ve yeni bir dönem açmıştır<sup>(7)</sup>.

### *Gebelik ve Diyabette tedavinin yeri:*

Anne ve fetus sağlığı açısından gebelikte ortaya çıkabilecek komplikasyonları engellemek için iyi bir glukoz kontrolü gereklidir. Hem pregestasyonel diyabette hem de GDM'de gebelik esnasında ortaya çıkan yüksek kan glukoz düzeyleri perinatal mortalite riskini artırır. Diyabet hastalarında normal populasyona oranla konjenital malformasyonlar, erken gebelik kaybı, fetal makrozomi, omuz distosisi, preeklampsi, preterm eylem, sezeryanla doğum ve yenidoğanda hem metabolik hem de respiratuar komplikasyonlar daha sık görülmektedir<sup>(8)</sup>. Bunun yanında diyabetli anne

bebeklerinde çocukluk çağında glukoz intoleransı ve obezite normal gebeliklere oranla daha sık görülmektedir<sup>(9)</sup>.

2005 yılında çok merkezli, randomize bir çalışma olan Gebe Kadınlarda Avustralya Karbonhidrat İntoleransı Çalışmasının(ACHOİS) sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada 24-34 hafta arasında gestasyonel diyabet tanısı almış gebe kadınlar iki gruba randomize edilmiş ve bir gruba (n=490) diyet tedavisi, kan glukoz monitorizasyonu ve gerekirse insülin tedavisi verilmiş, diğer gruba (n=510) ise GDM oldukları bildirilmeden rutin gebelik bakımı uygulanmış ve herhangi bir diyet tedavisi verilmemiştir. Çalışma sonucunda ciddi perinatal komplikasyonlar (intrauterin ölüm, omuz distosisi, kemik kırıkları ve brakial pleksus hasarı), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, fototerapiye ihtiyaç gösteren sarılık, doğum indüksiyonu, sezeryan doğum, annede ortaya çıkan depresyon ve anksiyete açısından her iki grup karşılaştırılmış; ciddi perinatal komplikasyonlar tedavi verilen grupta belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Bu çalışma bize GDM olgularında yakın kan glukoz düzeyi takibinin önemini bir kez daha göstermiştir.

Anne kan glukoz düzeyi ile perinatal morbidite ve mortalite arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Erken gebelik kaybını engellemek için günlük ortalama kan glukoz düzeyini 160mg/dL'nin altında, intrauterin ölümü engellemek için 110mg/dL'nin altında ve makrozomiye engellemek için ise 100mg/dL'nin altında tutmak hedeflenmelidir<sup>(11)</sup>. Normal ortalama kan glukoz düzeyi ise gebelikte 85mg/dL ve altında olarak belirlenmiştir<sup>(12)</sup>.

### *Prekonsepsiyonel yaklaşım*

En iyi perinatal sonuçlar glukoz kontrolü gebelik öncesinde yapıldığında elde edilmektedir. Bu sebeple pregestasyonel diyabeti olan hastalarda gebeliklerin planlı olması önemlidir. Fakat planlı gebeliklerin oranı İngiltere'de bile %39 olarak bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Bu oranın ülkemizde çok daha az olduğu tahmin edilmektedir. Gebelik öncesinde diyabet tanısı alan hastalar bu konuda gebelik öncesinde takiplerini yapan hekimler tarafından mutlaka uyarılmalıdır.

Gebe kalmaya karar veren ve bu sebeple hekime başvuran hastalar retinopati ve nefropati gibi komplikasyonlar açısından araştırılmalı, eşlik eden hastalık (hipertansiyon, tiroid, kardiyovasküler hastalık) açısından değerlendirilmeli ve gebelik öncesinde 5 mg folik asit desteği önerilmelidir<sup>(14)</sup>.

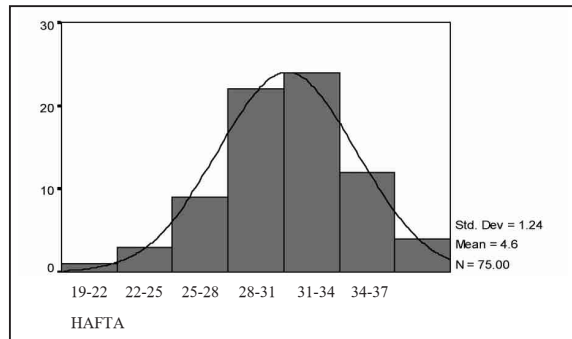
### a. HbA1c:

HbA1c diyabet takibinde “altın standart” olarak kabul edilmektedir<sup>(15)</sup>. HbA1c, son 2-3 aya ait kan glukoz düzeyini gösterir. Gebelik öncesinde HbA1c düzeyinin %5-6 olması normal olarak kabul edilir. HbA1c düzeyindeki her %1’lik artış anomali riskini %5-6 oranında artırır. HbA1c’nin %10 düzeyine ulaşması, %20-25 oranında anomali riskini verir<sup>(16)</sup>. Bu sebeple pregestasyonel diyabet olgularında arzulanan HbA1c seviyesinin %6’ya en yakın düzeyde iken gebe kalınmasıdır<sup>(17)</sup>. Hedeflenen değerleri yakalamak için ilaç güvenilirlikleri tartışmalı olan oral antidiyabetik ajanların prekonsepsiyonel olarak kesilmesi ve multidoz insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir<sup>(18)</sup>. Hastaların aylık olarak HbA1c takibi yapılmalı ve en ideal düzey yakalandığı dönemde gebe kalmalarına izin verilmelidir<sup>(17)</sup>. Son yıllarda metforminin yaygın kullanımı ile birlikte pek çok çalışmada prekonsepsiyonel metformin kullanımının güvenilir olduğu gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Bu sebeple metformin kullanan kadınlarda HbA1c düzeyi istenilen düzeylerde ise gebe kalana kadar ilaca devam edilmesi ve gebelik gerçekleşince multidoz insülin tedavisine geçilmesi bir seçenek olarak verilebilir<sup>(17)</sup>.

Tip 1 diyabetik kadınlarda yaygın olarak kullanılan uzun etkili insülin tiplerinin (glargin ve detemir) gebelikte güvenilirlikleri tartışmalıdır. Bu sebeple gebelik öncesinde bu ajanlar kesilmeli ve günde iki-üç kez olacak şekilde NPH tedavi rejimine eklenmelidir<sup>(18)</sup>.

### İnsülin tedavisine ne zaman başlamalıyız?

Gebelikte artmış insülin direnci söz konusudur. Gebelik esnasında diyabet tedavisinde esas diyet, egzersiz ve ihtiyaç halinde insülin tedavisi ile glukoz kontrolünü sağlamaktır. Hastanemizde 2005-2007 yılları arasında tanı konulan GDM olgularında insüline başlama oranımız %15’tir. İnsuline başlama haftalarımız Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Hastanesinde gestasyonel diyabet olgularının insüline başlama haftaları.

Gebelikte insülin tedavisinde hedef maternal glukoz değerlerini hedeflenen değerlere çekmektir. Farklı kılavuzlar değişik hedef değerler belirlemişlerdir (Tablo I). Hastanemizde bizim kabul ettiğimiz hedefler açlık kan şekeri 60-95 mg/dL, preprandial kan şekeri <100 mg/dL, postprandial birinci saat <140 mg/dL, 2.saat ise <120 mg/dL olarak American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 2005 yılında belirlenen kriterlerdir<sup>(3)</sup>.

Tablo I: Kılavuzlara göre belirlenmiş hedef değerler.

	ACOG <sup>a</sup> 2005	ADA <sup>b</sup> 2008	4. INTERN <sup>c</sup>	CDA <sup>d</sup>
Açlık mg/dl	<95	60-99	<95	<95
Preprandial mg/dl	<100			
Postprandial				
1.Saat	<140		<140	<140
2.Saat	<120	<120-129	<120	<120
Ortalama mg/dl	100	110		

<sup>a</sup>ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

<sup>b</sup>ADA: American Diabetes Association

<sup>c</sup>4 INTERN: 4. International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus 1997

<sup>d</sup>CDA: Canadian Diabetes Association

GDM tanısı alan hastalarda 1-2 hafta diyet ve egzersiz tedavisine başlamalıdır<sup>(20)</sup>. İdeal olan kendi kan ölçüm cihazlarını temin ederek sabah açlık ve postprandial (birinci yada ikinci saat) olmak üzere günde 4 kez kan şekerlerini takip etmelidir<sup>(20,21)</sup>. Hastaların kendi kan şekerlerini takip etmeleri hastaneye çağrılarak yapılan takiplere göre diyabet komplikasyonlarını engellemede çok daha etkili bulunmuştur<sup>(22)</sup>. Ayrıca hastanın kan şekeri regülasyonu için motivasyonunu artırır, regülasyonun daha iyi olmasını ve hipoglisemi görülme sıklığını ise azaltır<sup>(21)</sup>. Bu takip esnasında kan şekeri düzeyleri hedeflenen değerlerin üzerinde ise insülin tedavisine başlanır<sup>(20)</sup>.

Normal bir insanda bazal bir insülin salınımı vardır ve karaciğerden devamlı olarak üretilen glukozu karşılamak içindir. Ayrıca her öğünde yemeklerle birlikte alınan gıdalarda bulunan glukoz değerine bağlı olarak bolus insülin salınımı olur. Gebelikte insülin tedavisinde amacımız fizyolojik insülin salınımını en iyi şekilde taklit edebilmektir.

Gebelikte optimal glukoz regülasyonu için fizyolojik insülin salınımını en iyi taklit ettiği düşünülen

günlük 4 enjeksiyon yapılan bazal - bolus insülin protokolü (multidoz, gece uzun etkili insülin ve yemeklerden önce kısa etkili insülin) konvansiyonel ikili insülin protokollerine göre daha etkili ve daha iyi sonuçlar vermektedir<sup>(16,23)</sup>.

Uygun insülin tipinin seçimi çok önemlidir. İnsülin seçiminde dikkat edilen özellikler normal fizyolojiyi en iyi şekilde taklit etmesi ve plasentadan geçmemesidir. İnsülin serbest halde plasentadan geçemez. Plasentadan geçebilmesi için IgG'ye bağlanması gereklidir. IgG'ye bağlanma oranı yüksek olan insülin tiplerinin fetopati yapma riski yüksektir<sup>(7,24)</sup>.

İnsülin tedavisinde tercih edilen ajanlar yemek öncesi bolus tedavi için hızlı etkili insülin analogları (aspart, lispro) ve bazal insülin ihtiyacını karşılamak için orta etkili insülin olan NPH'dır<sup>(4,16)</sup>. Günümüzde yaygın olarak kullanılan insülin tiplerinin etki süreleri Tablo II'de verilmiştir<sup>(25)</sup>. Hızlı etkili insülin analoglarının yemeklerden 5-10 dakika önce uygulanma avantajları vardır. Regüler insülinde bu süre 30-45 dakikadır. Kısa etkili insülinler, lispro ve aspart regüler insüline göre hedef glukoz seviyelerine ulaşmada daha etkili olup, fetal makrozomi riskini azaltırlar. Postprandial hiperglisemiyi daha iyi kontrol ederler, regüler insüline göre HbA1c seviyesi daha düşüktür ve postprandial hipoglisemi daha az görülür. Lispro ve aspart plasentayı geçmezler, antikora bağlı insülin seviyesi regüler insüline benzerdir<sup>(26,27)</sup>.

**Tablo II:** İnsülin tipleri ve etki süreleri.

İnsülin	Etkinin başlaması (dak)	Tepe konsantr. zamanı (dak)	Max. etki süresi (saat)
Regüler	30-60	90-120	5-12
Lispro	10-15	30-60	3-4
Aspart	10-15	40-50	3-5
Glulisine	10-15	55	3-5
NPH	60-120	240-480	10-20
Glargine	60-120	-	24
Detemir	60-120	-	20

Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Ann Intern Med. 2006 Jul 18; 145(2): 125- 34.

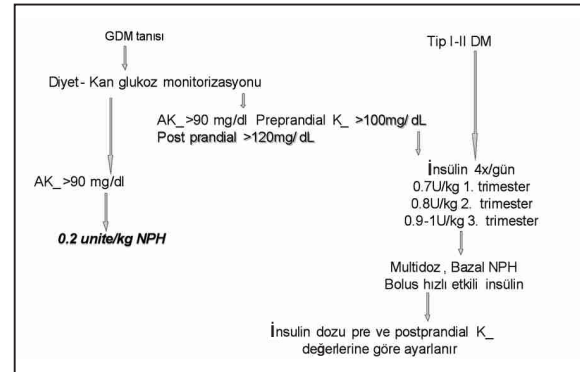
Bhattacharyya ve ark. yaptıkları bir çalışmada hem GDM'de hem de pregestasyonel diyabet olgularında neonatal malformasyonlar açısından regüler insan insülini ile kısa etkili insülin olan lispro karşılaştırmışlar ve GDM olgularında neonatal malformasyon oranını

regüler insülin kullanan grupta %7.9, lispro kullanan grupta %6.6; pregestasyonel diyabet olgularında neonatal malformasyon oranı regüler insülin kullanan grupta %15.8, lispro kullanan grupta ise %3.8 olarak bulmuşlar, insülin lispronun konjenital anomali oranını artırmadığı sonucuna varmışlardır<sup>(27)</sup>.

### İnsülin Tedavi Protokolü:

#### İnsülin Tedavisine Başlama

- Sabah açlık KŞ > 90 mg/dL, olduğu durumlarda gece saat 22:00'de 0.2 ünite/kg NPH başlanmalıdır.
- Postprandial ikinci saat KŞ > 120 mg/dL diyetdeki her 10gr karbonhidrat için 1 ünite hızlı etkili insülin analogu başlanır.
- Sabah açlık ve gün boyunca preprandial kan şekeri düzeyleri yüksek ise (>100mg/dL) hızlı etkili insülin analogu ve NPH (multidoz, 4'lü tedavi) başlanmalıdır<sup>(20)</sup> (Şekil 2).



**Şekil 2:** Tedavi Şeması.

Jovanovic LG. Endocr Pract. 2008; 14: 239- 47.

İnsülin dozu 1.trimester için 0.7 ünite/kg, 2. trimester için 0.8 ünite/kg ve 3.trimester için 0.9-1 ünite/kg olacak şekilde hesaplanır<sup>(28)</sup>. Toplam dozun %25'i sabah, %22.5'i öğle, %22.5'i akşam hızlı etkili insülin ve %30'u gece NPH dozu olarak ayarlanır (Tablo III). Tek doz NPH ile bazal insülin ihtiyacının karşılanamadığı ve regülasyonun yapılamadığı durumlarda sabah NPH kullanılan tedavi şemaları kullanılabilir<sup>(29)</sup> (Tablo IV).

**Tablo III:** İnsülin tedavi şeması.

Total günlük doz(%)	Zaman	Tip
25	07:00	Kısa etkili
22,5	12:00	Kısa etkili
22,5	18:00	Kısa etkili
30	22:00	NPH

**Tablo IV:** Alternatif insülin tedavi şeması.

Zaman	Günlük Doz %	
	NPH	Kısa etkili
7.00	5/18	4/18
12.00		3/18
18.00		3/18
22.00	3/18	

Jovanovic L. *Drugs* 2004;64: 1401- 17.

### **İnsülin Dozu Ayarlaması:**

Sabah açlık, pre-prandial, post-prandial (ikinci saat) ve gerekirse gece 3:00'de kan glukozu monitorize edilir. İnsülin dozu kan glukoz düzeyine göre arttırılır veya azaltılır. Ayarlama 10mg/dL düşürmek için yaklaşık 1 ünite doz arttırmak şeklinde yapılır. Gece bazal insülin (NPH) etkisini açlık kan şekeri, kısa etkili bolus insülin ise etkisini post-prandial kan şekeri ve bir sonraki öğünde pre-prandial kan şekeri üzerinde gösterir.

Gestasyonel 9-11. haftalarda insülin ihtiyacı düşer ve gestasyonel 28-32. haftalarda ise maksimum düzeye ulaşır<sup>(30)</sup>. İnsülin dozu ayarlanırken bu husus akılda tutulmalıdır.

Hastanemizde doz ayarlaması yaparken hedeflerimiz

- Sabah açlık <90-100mg/dL
- Yemek öncesi <100mg/dL
- Postprandial (ikinci saat)<120-130 mg/dL
- Ortalama kan glukoz 100 mg/dL
- Gece 60 mg/dL'nin altına düşmeyecek şekildedir<sup>(3)</sup>.

### **İnsülin tedavisini planlamada alternatif yöntemler:**

Gebelik esnasında kan glukoz düzeylerinin hedeflenen düzeylerde tutulması morbiditeyi azaltmıştır, fakat makrozomi normal popülasyona oranla hala daha sık görülmeye devam etmektedir. Makrozomi oluşmasını tamamen ortadan kaldırmak için hedef kan glukoz değerlerini daha alt sınırlarda tutmak gereklidir. Bunu sağlayabilmek içinse GDM olgularının %60'ına insülin başlanması gerekmektedir<sup>(31)</sup>. Diğer taraftan kontrollü çalışmalar göstermiştir ki, hiç tedavi verilmeyen GDM olgularının hepsinde makrozomi gelişmemekte sadece bir bölümünde perinatal komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır<sup>(10)</sup>. Bu sebeple tedaviyi planlamada maternal glukoz değerlerinin yanında fetal parametrelerin kullanılması gündeme gelmiştir.

Bunlar amniyotik sıvı insülin seviyesi ölçümü ve ultrasonografi ile fetal karın çevresi (abdominal çevre, AC) ölçümüdür.

### **a. Amniyotik sıvı insülin seviyesi ölçümü:**

Diyabetik fetopati oluşumunda fetal hiperinsülinizm rol oynamaktadır. Pedersen'in 1961 yılında açıkladığı ve büyük kabul gören hipotezine göre insülin plasentayı geçemez, fakat glukoz geçebilir. Diyabetik annelerde kanda artmış olan glukoz fetusa geçerek fetusta hiperlisemiye sebep olur. Fetal hiperlisemiye sekonder fetal pankreastan insülin salgılanarak fetal hiperinsülinemi meydana gelir ve fetusta büyüme hormonu gibi görev yaparak makrozomiye sebep olur<sup>(32)</sup>.

Bu sebeple fetusta hiperinsülinizm gelişip gelişmediğini tespit etmek için amniyotik sıvıda insülin seviyesi ölçümü söz konusu olmuştur. Zahmetli bir yöntem olması sebebiyle yaygın kullanıma girememiştir<sup>(33,34)</sup>.

### **b. Ultrasonografi ile fetal karın çevresi ölçümü:**

Diyabetik anne bebeklerinde diğer bebeklere oranla abdominal yağ dokusu artmaktadır<sup>(35)</sup>. Fetal karın çevresi ölçümü fetal gelişimi gösteren önemli bir parametredir. Diyabet tedavisinde en önemli hedeflerden biri fetal makrozomiye engellemek olduğu için 28-32. gestasyonel haftalarda ultrasonografi ile fetal gelişim değerlendirilerek makrozomi için yüksek riskli hastaların tespit edilmesi ve tedavinin riske göre planlanması gündeme gelmiştir.

Buna göre 28-32. gestasyonel haftalarda ultrasonografi ile fetal karın çevresi değerlendirilir. Eğer fetal karın çevresi ölçümü 75. persentilin üzerinde ise yüksek risk, altında ise düşük riskli olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli grupta kan glukoz seviyesini daha önce bahsedilen hedef değerlerin altında tutmak önerilmektedir. Bu grupta hedeflenen değerler açlık kan şekeri için 80mg/dl ve altı, postprandial 2. saat için ise 100-110 mg/dl olarak önerilmektedir. Düşük riskli grupta daha önce verilen hedef glukoz seviyeleri önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda doğuma kadar ayda bir ultrasonografik değerlendirme ile risk belirlenmesi yapılmalıdır<sup>(34)</sup>.

### **Hasta eğitimi:**

İnsülin tedavisi hekim, diyabet eğitmeni ve diyetisyenden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır. Hasta eğitimi insülin tedavisinin en önemli unsurlarından biridir. Hasta kendi kan şekerini ölçmeyi ve insülin uygulamayı öğrenmelidir. Evde kan şekeri ölçümü tedaviyi düzenlemede ve gerektiğinde



ayarlamaları yapmak için çok önemlidir. Günde en az 4 kez kan şekeri ölçümü iyi bir glisemik kontrol için şarttır. Sonuçlar bir tablo ile günlük listelenmelidir.

Günümüzde uygulanan insülin tiplerinin hepsi subkütan formdadır ve hasta kendisine rahatlıkla uygulayabilmektedir. Kalem uygulama sistemleri insülin uygulamayı kolaylaştırmıştır. İnsülin enjeksiyon bölgeleri göbek altı ve üstü, ön bacak, kol arkası ve gluteal bölgelerdir.

İnsülin tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biri hipoglisemi gelişmesidir. Hipoglisemi semptomları ve önlemleri konusunda hem hasta hem de ailesi bilgilendirilmeli, gerekli durumlarda kullanılmak üzere hastanın glukagon acil setini temin etmesi önerilmelidir.

#### **İnsülin tedavisi alan gebelerin takibi:**

İnsülin kullanan hastalar 28. haftaya kadar 1-2 haftada bir, sonrasında ise haftalık takip edilir. Pregestasyonel ve ilk trimesterde ortaya çıkan GDM olgularında mutlaka 20-22 gestasyonel haftada anomali açısından araştırılmalı ve fetal ekokardiyografi ile kardiyak anomaliler varlığı açısından değerlendirilmelidir. Fetal makrozomi ve polihidramniyos gelişip gelişmediğini tespit edebilmek için 28,32,36. haftalarda ultrasonografi ile büyüme ve amniyotik sıvı miktarı değerlendirilmelidir<sup>(4)</sup>. Genelde kabul gören 38. haftayı tamamladıktan sonra doğum kararı alma şeklindedir. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 38 haftasını dolduran, insülinle kontrol edilen diyabeti olan gebelere, doğumun önerilmesini savunmaktadır<sup>(17)</sup>. ACOG eğer hastanın kan şekeri insülin tedavisi ile regüle ise 40. haftası dolmadan müdahale etmenin gereksiz olduğunu, bunun sezeryan oranını artıracakını fakat 40. hafta tamamlandıktan sonra ise beklemenin gereksiz olduğunu savunmaktadır<sup>(4)</sup>. Hastanemiz protokolü olarak insülinle tedavi edilen hastalar 38. hafta tamamlandıktan sonra hastaneye kabul edilirler. Hastanede yakın kan glukozu monitorizasyonu yapılarak izlenir ve doğum şekli konusunda hasta değerlendirilir. 38,5-39. haftada doğum planlanır.

#### **Doğum esnasında insülin dozu ayarlaması:**

Bir sonraki gün doğum planlanan hastalara gece NPH dozu aynen verilir. Sabah verilmesi planlanan insülin dozu atlanır, hastanın oral alımı kesilerek serum fizyolojik ile desteklenir. Glukoz düzeyleri saatlik kontrol edilir. Doğum eylemi başlayınca kan glukoz

düzeyi <70 mg/dL olursa 5% dekstroz 100-150 cc/saat (2.5 mg/kg/dk) verilerek kan glukozu 100 mg/dL düzeyinde tutulmaya çalışılır. Eğer kan glukozu 110-115 mg/dL üzerine yükselirse regüler veya kısa etkili insülin intravenöz olarak of 1.25 U/saat eklenir. Tip I diyabetik hastalarda regüler veya kısa etkili insülin intravenöz olarak of 1.25 U/saat %5 dekstroz içinde eylem başlamadan ilk mayi olarak verilmeli ve kan glukoz düzeylerine göre insülin dozu ayarlanmalıdır<sup>(4)</sup>.

#### **İnsülin tedavisinde yenilikler:**

Günümüzde insülin tedavisinde pompa kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Özellikle tip I diyabetik hastalarda pompa kullanımı büyük avantajlar sağlamaktadır<sup>(36)</sup>. Pompa tedavisinde günlük insülin ihtiyacının %50-60 devamlı infüzyon ile, geri kalan %40-50 si ise yemeklerden önce bolus olarak verilmektedir. Pompa tedavisinde yaygın olarak kullanılan insülin, kısa etkili insülin olan lisprodur<sup>(37)</sup>. Pompa ile fizyolojik insülin salınımı taklit edilmeye çalışılmaktadır. Gebelikte yaygın olarak uygulanmasa da daha önce pompa kullanan hastaların gebe kalması ile pompa kullanımı gebelikte daha sık karşımıza çıkmaya başlamıştır.

Yeni uzun etkili ajanlar (glargine) ve inhale insülin gebe olmayan hastalarda etkinlikleri kanıtlanmış, ancak henüz gebelikte kullanımı onaylanmayan yöntemlerdir<sup>(16)</sup>.

## **ÖNERİLER**

- 1- Gebelik öncesi diyabette komplikasyonları en aza indirmek için gebelikler planlı olmalıdır.
- 2- GDM'nin tedavi edilmesi olumsuz perinatal sonuçları düzeltir ve hayat kalitesini artırır.
- 3- Diyabetik gebelerde insülin, diyetin başarısız olduğu durumlarda ilk seçenektir.
- 4- Tedavi hekim, diyabet eğitmeni ve diyetisyenden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.
- 5- İnsülin kullanan hastalara ilacın kullanımı, monitorizasyon ve yan etkileri konusunda gerekli eğitim verilmelidir.
- 6- Gebelikte insülin tedavisinde amaç fizyolojik insülin salınımını en iyi şekilde taklit edebilmektir.
- 7- Günde 4 kez enjeksiyon yapılan bazal-bolus insülin protokolü (multidoz, gece uzun etkili insülin ve yemeklerden önce kısa etkili insülin) konvansiyonel ikili insülin protokollerine göre daha etkili ve daha iyi sonuçlar vermektedir.

- 8- İnsülin ihtiyacı gebeliğin ilerleyen haftalarında oluşabilir. Sıkı takip önerilir.
- 9- Obstetrisyenler GDM'yi insülin kullanarak tedavi edebilmelidirler.

### KAYNAKLAR

- Lethbridge-Cejku M, Schiller JS, Bernadel L. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2002. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2004; 10(222): 1- 160.
- Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güvendag-Guven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May 21. [Epub ahead of print].
- ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2005; 105(3): 675- 85.
- Langer O. Management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol. 2000; 43: 106- 15.
- Pedersen J: Course of diabetes during pregnancy. Acta Endocrinol 1952; 9: 342- 7.
- Westman EC, Yancy WS Jr, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insülin era (1914-1922). Perspect Biol Med. 2006; 49(1): 77- 83.
- Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2: 220- 4.
- Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes mellitus in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2004; 31(4): 907- 33.
- Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. Diabetes Care 1993; 16: 310- 4.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; 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.
- Langer O. A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. Semin Perinatol. 2002; 26: 196- 205.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358: 1991- 2002.
- Casson IF. Pregnancy in women with diabetes--after the CEMACH report, what now? Diabet Med. 2006; 23: 481- 4.
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care. 2008; 31: 1060- 79.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA 2006; 295: 1688- 97.
- Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care. 1996; 19: 514- 41.
- Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ. 2008; 336: 714- 7.
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care. 2008; 31: 1060- 79.
- Ekpebegeh C, Coetzee E, van der Merwe L, Levitt N. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose lowering agents. Diabetic Med 2007; 24: 253- 8.
- Jovanovic LG. Using meal-based self-monitoring of blood glucose as a tool to improve outcomes in pregnancy complicated by diabetes. Endocr Pract. 2008; 14: 239- 47.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004; 27: 88- 90.
- Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 1036- 46.
- Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007; 19: 586- 90.
- Challier JC, Haugel S, Desmaizieres V. Effects of insulin on glucose uptake and metabolism in the human placenta. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 803- 7.
- Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review:

- a rational approach to starting insülin therapy. *Ann Intern Med.* 2006 Jul 18; 145(2): 125- 34.
26. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insülin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1422- 7.
  27. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. İnsülin lispro and regular insülin in pregnancy. *QJM.* 2001; 94: 255- 60.
  28. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 53- 78,
  29. Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs* 2004; 64: 1401- 17
  30. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Pregestational diabetes: insülin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 616-21.
  31. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merdatz R, Divon M: Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646- 653.
  32. Pedersen J, Osler M: Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn in diabetic mothers. *Dan Med Bull* 1961; 8: 78.
  33. Weiss PAMHofmann HMH: Monitoring pregnancy in diabetes: amniotic fluid. *Diabetes Nutr Metab* 1990; 3: 31- 5.
  34. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care.* 2007; 30: 200- 5.
  35. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB: Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 156- 60.
  36. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insülin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1283- 91.
  37. Continuous subcutaneous insülin infusion. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2004; 27: 110.