TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS AÇISINDAN RİSKLİ GEBELERDE İKİNCİ TRİMESTERDE; AÇLIK KAN ŞEKERİ, 50 GRAM GLUKOZ TOLERANS TESTİ, RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4 DÜZEYLERİNİN; GESTASTONEL DİABETES MELLİTUS TARAMASINDAKİ YERİ

Dr. Aslı YARCI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ

Bu Tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 07H3330007 Nolu Proje Numarası ile Desteklenmiştir

ANKARA - 2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS AÇISINDAN RİSKLİ GEBELERDE İKİNCİ TRİMESTERDE; AÇLIK KAN ŞEKERİ, 50 GRAM GLUKOZ TOLERANS TESTİ, RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4 DÜZEYLERİNİN; GESTASTONEL DİABETES MELLİTUS TARAMASINDAKİ YERİ

Dr. Aslı YARCI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 07H3330007 Nolu Proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA - 2009

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Aslı YARCI'nın tezi ile ilgili " Tez Değerlendirme Jürisi " raporu:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 18.05.2009 tarih ve B.30.2.ANK.0.20.71.01-1-4 / 11568 sayılı yazısı üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Aslı YARCI'nın ***"İkinci trimesterde, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) açısından riskli hastalarda GDM taramasında; açlık kan şekeri (AKŞ), 50 gr. Glukoz tolerans testi (GTT) ve RBP-4 (retinol binding protein-4)'nin karşılaştırmalı değeri."*** konulu tezin sözlü savunması 26/05/2009 tarihinde öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine açık bir toplantıda gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ, Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ ve Doç.Dr.Murat SÖNMEZER'den oluşan Tez Değerlendirme Jürisi anılan toplantıyı takiben bir araya gelmiş ve adayın tezini incelemiştir. Tezin kabul edilmesine oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ Doç.Dr.Murat SÖNEMZER

ÖNSÖZ

Bu tezin gerçekleşmesinde öncelikle her aşamadaki yardımlarından ötürü Prof. Dr. Feride Söylemez'e, tezin laboratuar aşamasındaki tüm emeklerinden dolayı İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuarı Koordinatörü Prof. Dr. Özay Arıkan Akan'a, İbn-i Sina Hastanesi Mikrobioloji Laboratuarında görev yapmakta olan Uzman Dr. Sevil Uysal'a, tezin yazım ve istatistik aşamalarındaki katkılarından ötürü Murat Akyıldız'a, tez verilerinin elde edilme aşamasındaki emeklerinden dolayı KHD AD'da görev yapmakta olan; Dr Gülşah Aynaoğlu ve Dr Göksu Göç'e, tezin mali finansmanını karşılamış olan Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Aslı Yarcı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Kabul ve Onay i

Önsöz ii

İçindekiler iii

Simgeler ve Kısaltmalar v

Şekiller dizini vi

Tablolar dizini vii

1. GİRİŞ 13

2. GENEL BİLGİLER 3

2-1 Gestasyonel Diabetes Mellitus 3

2-1-1 Gebelikte Ortaya Çıkan Endokrinolojik Değişiklikler 5

2-1-2 GDM Taraması ve Tanı 10

2-1-3 50g Glukoz Tarama Testi 10

2-1-4 100g Oral Glukoz Tarama Testi 12

2-1-5 75g Oral Glukoz Tarama Testi 12

2-2 Retinol Binding Protein-4 (RBP-4) 12

2-2-1 RBP-4 ve İnsulin Rezistansı: Patofizyoloji 16

2-2-2 RBP-4 ve Polikistik Over Sendromu 17

2-2-3 RBP-4 ve Metabolik Sendrom 17

2-2-4 RBP-4 ve Transtretin 17

2-2-5 RBP-4 ve Renal Fonksiyon 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi.....19
3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....20
3.3. Serum Örneklerinde RBP-4 Düzeylerinin Tespiti 20
3.4. İstatistiksel Değerlendirme 21
4. BULGULAR.....22
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 39
ÖZET.....41
SUMMARY 43
KAYNAKLAR 45
EKLER 54
Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 54
Ek 2. Hasta Takip Formu 56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	**:**	American Diabetes Association
ACOG	**:**	American Collage of Obstetrics and Gynecology
AKŞ	**:**	Açlık kan şekeri
BMI	**:**	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
CRH	**:**	Kortikotropin Releasing Hormon
DM	**:**	Diabetes Mellitus
50 g GCT	**:**	50 gram glukoz challenge test
GDM	**:**	Gestational Diabetes Mellitus
NDDG	**:**	National Diabetes Data Group
HOMA-IR	**:**	Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
hPL	**:**	Human Plasental Laktojen
LGA	**:**	Large for gestational Age
PRL	**:**	Prolaktin
RBP-4	**:**	Retinol binding protein 4
100 g OGTT	**:**	100 gram oral glukoz tolerans testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2-1: RBP-4 ün insulin rezistansı ve glukoz intoleransı patogenezindeki yeri 15

Şekil 5-1: 14-16 haftalar ve 30-32. haftalarda bakılan açlık RBP-4 düzeyleri 31

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2-1: Diabetik olmayan gebelerde, ambulatuar glisemik profil ve postprandial glukoz düzeyleri 5

Tablo 2-2: Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus da kabul edilen risk faktörü sınıflaması.....7

Tablo 2-3: Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus da önerilen GDM tanı testleri eşik değerleri.....8

Tablo 2-4: Avrupa ve Kuzey Amerika profesyonel organizasyonlarının GDM taramasına yönelik önerileri.....9

Tablo 2-5: 100 g OGTT için önerilen eşik değerler 11

Tablo 2-6: 75 g OGTT için American Diabetes Association (ADA) ve World Health Organisation (WHO) önerileri 12

Tablo 4-1: Risk ve Kontrol gruplarına ait ortalama yaş, BMI, AKŞ, 50g GCT, RBP-4 değerleri.....23

Tablo 4-2: Risk grubu için 24-28.hafta 50g GCT ölçümlerini öngörebilecek değişkenler için regesyon tablosu.....23

Tablo 4-3: Kontrol grubu için 24-28 hafta 50g GCT ölçümlerini öngörebilecek değişkenler için regesyon tablosu.....24

Tablo 4-4: Risk grubu için RBP-4 ölçümleri ile 24-28.hafta AKŞ ve 50 g GCT ölçümlerinin ilişkisi için korelasyon tablosu.....24

Tablo 4-5: Kontrol grubu için RBP-4 ölçümleri ile 24-28.hafta AKŞ ve 50 g GCT ölçümlerinin ilişkisi için korelasyon tablosu.....25

Tablo 4-6: Risk grubunda 24-28.hafta AKŞ değerini öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu.....25

Tablo 4-7: Kontrol grubunda 24-28 hafta AKŞ değerini öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu.....26

Tablo 4-8: Risk grubunda Bebek doğum ağırlığını öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu.....26

Tablo 4-9: Kontrol grubunda bebek doğum ağırlığını öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu.....27
Tablo 4-10: Glukoz İntoleransı saptanan hastalardan risk grubuna dahil olanların doğum şekilleri.....27
Tablo 5-1. Farklı AKŞ eşik değerleri için sensistivite ve spesifisite değerleri.....34

1-GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanı alan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gebelik sonrasında, 10 yıl içinde hastalarda %70'e varan oranlarda Tip II diabet gelişme riski mevcuttur (Davey RX.2005).

GDM insidansı populasyondaki diabet riskine ve kullanılan tanı kriterlerine göre %3-15 arasında değişmektedir. Türkiyede retrospektif olarak yapılan bir çalışmada insidansı %3,1 olarak rapor edilmiştir (Tanır ve ark.2005). Neonatal dönemde makrozomi ve neonatal hipoglisemi gibi problemlere neden olabilirken, uzun dönemde artmış diabet riski ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir (Schaefer-Graf ve Kleinwechter.2006).

GDM riski populasyona ait Tip II diabet riski ile paralel seytermektedir. Son 10 yılda GDM prevalansına yönelik olarak yapılan 10 çalışmanın 8'inde GDM prevalansının artmakta olduğu belirtilmektedir. GDM tanısında 1998 yılında ki 4'üncü International Workshop Konferansında önerilen Carpenter&Coustan (C&C) kriterlerinin kullanılması ve National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerinin terk edilmesi, tanı için kullanılan eşik değerleri aşağıya çekerek GDM tanısının ve prevalansının artmasına neden olmuştur (Hunt ve Schuller.2007).

GDM risk faktörleri bir sonraki gebelikte devam ettiğinden veya artış gösterdiğinden daha önce GDM tanısı almış olan bir kadının sonraki gebeliğinde GDM tekrarlama olasılığı oldukça yüksektir (%35-70). GDM tekrarladığı taktirde daha çok insulin ihtiyacı ortaya çıkmakta, daha erken tanı almakta, hastaneye başvuru oranı artmakta, makrozomiye daha sık rastlanmaktadır (Bottalico.2007).

RBP-4 karaciğer ve adipositlerden salınan, temel işlevi retinol bağlamak ve taşımak olan bir adipokindir. Son dönemde yapılan hayvan ve insan çalışmaları, bu molekülün insulin rezistansı varlığında arttığını ve insulin rezistansına neden olabilecek ve dolayısıyla diabetes mellitus tedavisinde hedef seçilebilecek moleküllerden biri olduğunu desteklemektedir. Yapılan bir kısım çalışma da, bu molekülün insulin rezistansı ile ilişkisinin olmadığını, ancak metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda yaygın bir sağlık sorunu olan ve maternal-fetal komplikasyonları sebebiyle önem arzeden GDM'nin taramasında bu molekülün diğer tarama yöntemleri (açlık kan şekeri ve 50g Glukoz tolerans testi) ile ilişkisinin ele alınması planlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2-1 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Geastasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glukoz intoleransıdır. Gebelik sırasında ortaya çıkan bu durum GDM olabileceği gibi daha önce tanı almamış glukoz intoleransı, daha önce tanı almamış Tip II DM veya latent evredeki Tip I DM (GDM'li gebelerin %10'unda pankreatik ada hücrelerine karşı antikor saptanmıştır) olabilir (Mauricio ve ark.1996). Amerikan verilerine göre, ırksal farklılıklara göre insidansı %1.4- 14 arasındadır. Tüm toplumlarda insidansı ortalama %2-5 arasında değişmektedir (Crowther ve ark.2005; Dodd ve ark.2007).

2-1-1 Gebelikte Ortaya Çıkan Endokrinolojik Değişiklikler

Fetal büyüme, glukoz kullanımı ve fetal insulin sekresyonu; maternal glukoz kontrolü ve plasental fonksiyonlar tarafından düzenlenmektedir. Fetal insulin 8-10. haftalarda salgılanmaya başlar ve giderek artar. Glukagon ve insulin plasentayı geçemez. Pankreatik gelişim; transkripsiyon faktörleri tarafından, beta hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonu ise 'insulin like growth faktörü'gibi faktörler tarafından düzenlenmektedir.

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında özellikle gebeliğin erken ikinci trimesterinde fetuse glukoz ve amino asit sağlanması temel hedeftir. Maternal enerji için ise serbest yağ asitleri, keton, ve gliserol kullanılır. Normal gebelik pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi, artmış insulin sekresyonu, erken dönemde artan insulin sensitivitesi, geç dönemde artan insulin rezistansı ile karakterizedir. Gebelikte insulin seviyesi hem açlıkta hem de postprandial dönemde normale göre yüksek seyretmektedir. Açlık kan şekeri düzeyleri gebelikte %10-20 oranında daha düşük

seyreder. Buna sebep olarak; artmış glikojen depolanması, artmış periferik glukoz kullanımı, azalmış hepatik glukoz sentezi, fetus tarafından özellikle gebeliğin ikinci bölümünde artan talep sayılabilir.

Normal gebelik diabetojenik bir durumdur. Sebep olarak insulin sekresyonundaki ve sensitivitesindeki değişiklik sorumlu tutulmaktadır. İlk trimester ve erken ikinci trimester başlarında rölatif olarak artan östrojen düzeyleri sebebiyle insulin sensitivitesi artarken Erken 2. Trimester ve 3. trimester başlarında ise plasentadan salınan Human Plasental Laktojen (hPL), Kortikotropin Releasing Hormon (CRH), Prolaktin (PRL), kortizol etkisiyle insulin sensitivitesi azalmakta böylece kan şekeri düzeyi fetusun yararlanabilmesi amacıyla yüksek tutulmaktadır. Normal bir gebelikte insulin sensitivitesindeki değişiklikler beta hücrelerinin adaptasyonu ile kamufle edilebilirken bu mekanizmanın yeterince etkin olmadığı durumlarda GDM gelişmektedir (Hod ve ark.2007).

GDM komplikasyonları arasında; preeklampsi, polihidramnios, makrozomi, uzamış doğum eylemi ve doğum travması, operatif doğum, perinatal mortalite, neonatal metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi) sayılabilir. Bunun yanı sıra yenidoğanda ortaya çıkan diğer istenmeyen durumlar arasında obezite, cocuklukta ortaya çıkan DM, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi durumlar da maternal GDM ile ilişkilendirilmiştir. GDM gebeliklerinde makrozomi riski 5 kat, Tip I DM olan gebelerde 10 kat artmıştır (Beardsall K.2008).

Risk faktörleri arasında; ailede birinci derece akrabalarda DM hikayesi, ideal vucut ağırlığının %110'dan fazlası veya 30 kg/m2 üzerinde Vücut Kitle İndeksi (BMI), 25 yaş üstü anne yaşı, 4000gr üzerinde doğum hikayesi, kişisel anormal glukoz toleransı öyküsü, açıklanamayan perinatal kayıp hikayesi veya konjenital malformasyonlu çocuk hikayesi, annenin 4 kg'dan fazla 2.7 kg'dan az doğum ağırlığında doğmuş olması, ilk prenatal vizitte glukozuri, polikistik over sendromu, aktif glukokortikoid kullanımı, kronik hipertansiyon veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon sayılabilir.

Pregestasyonel diabetin; kardiovaskuler, muskuloskeletal, ve sinir sistemi anomalileri ile ilişkisi bilinmektedir. Benzer biçimde GDM'nin de daha az oranda da olsa özellikle anne BMI'sının 25kg/m2'nin üzerinde olduğu durumlarda, nonkardiak

ve kardiak anomalilerle ilşkili olduğu, ve artan AKŞ değerleri ile birlikte konjenital anomali oranlarında da artış olduğu belirtilmektedir (Sheffield ve ark.2002; Correa ve ark.2008). ADA, erken tarama amacıyla bakılan AKŞ değeri ve veya daha fazla kez 120mg/dl üzerinde geldiğinde, major konjenital anomali riskinde ciddi artış olduğunu belitmektedir (%7.3 vs %2.1) (Schaefer-Graf ve ark. 2000). Bunun yanı sıra annede GDM öyküsü ve obezitenin, fetal makrozominin de çocukluk çağında görülen metabolik sendrom ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (Boney ve ark.2005).

Son yıllarda cilt altına yerleştirilen sensor ile sürekli glukoz ölçümü yapan ve kaydeden cihazlar vasıtasıyla günde 280 ölçüm alınabilmektedir. Aşağıda Yogev ve ark.'nın normal gebelikte 'continious glucose monitoring'sistem ile aldıkları ölçümler gösterilmiştir (Tablo 2-1). Dikkatli incelenecek olursa bu değerlerin tedavi ve takipte hedeflenen bu konuda görüş belirten örgütlerin belirlediği değerlerden oldukça düşük oldukları görülmektedir.

Tablo 2-1: Diabetik olmayan gebelerde, ambulatuar glisemik profil ve postprandial glukoz düzeyleri*

	Recommended glycemic thresholds				Glycemic profile in nondiabetic subjects
	ACOG (18)	American Diabetes Association (19)	Fourth International Workshop-Conference (1)	Canadian Diabetes Association (20)	Yogev et al. (14)
Fasting (mg/dl)	60–90	<105	<95	—	75 ± 12
Premeal (mg/dl)	60–105	—	—	95	78 ± 11
Postmeal (mg/dl)					
1 h	<130–140	<155	<140	<140	105 ± 13
2 h	<120	<130	<120	<120	97 ± 11
Mean (mg/dl)	100	—	—	—	84 ± 18
Nighttime (mg/dl)	60–90	—	—	—	68 ± 10

Data are means ± 1 SD.

*Hod ve Yogev.2007'den alınmıştır.

2-1-2 GDM Taraması ve Tanı

GDM taramasında önerilen farklı testler ve yöntemler mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan ve ilk basamak yaklaşımda mutlaka yer alması gereken: risk faktörlerinin

sorgulanmasıdır. Ancak bu yöntem tek başına tarama için yeterince güvenilir değildir. Çünkü risk faktörü olan bir gebenin, olmayan bir gebeye göre, GDM için pozitif 'likelyhood ratio'su (olabilirlik oranı) 1.75'tir. İyi bir tarama testinin ise 'pozitif likelihood ratio'(doğru (+)/ yanlış (+))'sunun en az 6 olması gerekmektedir. Sonuç olarak risk faktörlerinin taranması ve taramanın buna göre planlanması pek çok kadının yersiz yere tanı testine tabi tutulması ve pek çok GDM'li kadının da tanı almamasına neden olacaktır. Bu sebeple tek başına tarama yöntemi olarak yetersizdir ancak diğer tarama yöntemleri öncesinde GDM risk populasyonunun belirlenmesi açısından yaygın olarak kullanılmaktadır (Stephenson.1993).

GDM taramasında kullanılabilecek 2 laboratuar tarama yöntemi mevcuttur; tek basamak veya 2 basamaklı yöntem. Tek basamaklı yöntemde; 2 yöntemden biri, 75 g Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) veya 100 g OGTT, tercih edilebilir. 2 basamaklı yöntemde ise, 50 g Glukoz Challenge Testi (GCT) ile yapılan tarama sonrasında taramanın pozitif kabul edildiği grubun 75 g veya 100 g OGTT ile taranması ve tanı konması şeklinde yapılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tercih edilen yöntem tüm populasyonu 2 basamaklı yöntemle taramak şeklinde iken; Avrupa ülkelerinde risk grubunun tek basamaklı yöntemle taranması tercih edilmektedir.

American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), son dönemde risk grubunun taranmasını önermektedir. Tablo 2-2'de Fifth İnternational Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarafından kabul edilen risk sınıflaması ve risk durumuna göre tarama programı önerileri özetlenmiştir.

Tablo 2-2: Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus da kabul edilen risk faktörü sınıflaması*

Düşük Risk: *Aşağıda sayılan özelliklerin tamamı mevcutsa tarama önerilmemektedir*
DM açısından düşük riskli etnik köken
Birinci derece akrabalarda DM öyküsü yok
<25 yaş
Gebelik öncesinde normal vücut ağırlığı
Normal sınırlarda doğum ağırlığı
Glukoz intoleransı öyküsü yok
Kötü obstetrik öykü yok
Orta risk: *24-28 haftalarda her 2 yöntemden biri ile taranmalı*
Tek basamaklı tarama: Her iki tanı testinden (75g OGTT veya 100g OGTT) biri ile tarama
İki basamaklı tarama: 50 g GCT ile tarama sonasında eşik değer üzerinde sonuclarda tanı testlerinin uygulanması
Yüksek Risk: *Aşağıda sayılanların varlığında yukarıda tarif edildiği biçimde ilk vizitte tarama yapılmalı, negatif sonuçlanması halinde testler 24-28 gebelik haftalarında tekrarlanmalı*
Ciddi obezite
Ciddi düzeyde ailede DM hikayesi
Önceki gebelikte GDM hikayesi, gebelik öcesinde saptanmış glukoz intoleransı veya glukozüri

***** Metzger ve ark.2007'den uyarlanmıştır.

75 g OGTT ve 100 g OGTT için farklı örgütler farklı eşik değerleri önermektedir. American Diabetes Association (ADA), her iki test için Carpenter & Coustan değerlerinin kullanılmasını önermektedir. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), 100 g OGTT de Carpenter & Coustan veya NDDG (National Diabetes Data Group) kriterlerinden herhangi birinin kullanılabileceğini belirtmektedir. World Health Organization (WHO) ise, tek basamaklı 75 g OGTT testinin farklı eşik (125 g/dl ve 140 g/dl) değerleri ile kullanılmasını önermektedir. Tablo 2-3'de Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus'ta önerilen eşik değerleri gösterilmiştir. Aynı konferansta 50 g GCT eşik değerine yönelik öneride bulunulmamıştır.

Tablo 2-3: Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus da önerilen GDM tanı testleri eşik değerleri*

		Oral glukoz	**yüklemesi**	
	100g	OGTT	75g	OGTT
AKŞ	95mg/gl	5,3mmol/l	95mg/dl	5,3mmol/l
1.saat kan şekeri	180mg/dl	10.0mmol/l	180mg/dl	10.0mmol/l
2.saat kan şekeri	155mg/dl	8,6mmol/l	155mg/dl	8,6mmol/l
3.saat kan şekeri	140mg/dl	7,8mmol/	-	-

*Metzger ve ark. 2007'den uyarlanmıştır.

Herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri düzeyi 200 mg/dl üzerinde (11.1mmol/L) olan veya açlık kan şekeri değeri 126 mg/dl (7.0 mmol/l) üzerinde olan hastaların takip eden günde yapılan testlerinin benzer olması halinde yeniden değerlendirme yapılmasına gerek yoktur ve bu değerler tek başına diabet tanısı için yeterlidir.

GDM taramasında önerilen ancak yeterince etkin olmayan diğer yöntemler arasında glukozüri, Random glukoz monitorizasyonu, HbA1c, HOMA-IR indeksi sayılabilir. Bu yöntemlere ait çalışmalarda hiçbir yöntemin yeterince sensitif ve spesifik olduğu gösterilemediğinden tarama programında kullanılmaları önerilmemektedir.

GDM taraması alışılageldiği ve çoğu örgüt tarafından önerildiği şekliyle; 24-28.gebelik haftalarında yapılmakta, farklı kurumlarda, önerilen alternatif yollardan biri adapte edilerek yürütülmektedir. Ancak son yıllarda bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi ile, yapılan tarama ve tedavi programlarının etkinliği tartışılmaya başlanmıştır. ACOG, ADA, Canadian Diabetes Association, ve Fourth InternationalWorkshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus; GDM ye bağlı istenmeyen gebelik sonuçlarının tedavi ile azaltılabileceğini ve bu nedenle risk grubu veya populasyonun tamamının GDM açısından taranmasını önermektedir. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, ise tanı ve tedavinin istenmeyen sonuçları azaltacağı yönünde yeterince veri olmadığını belirtmektedir (Berger ve ark. 2002). 2008 yılında US Preventive Services Task Force (USPST) için yapılan bir

derlemede de, eldeki verilerin, GDM'nin 24 hafta öncesinde veya sonrasında taranmasının yarar ve zararları açısından net bir sonuç ortaya koyabilmek için yetersiz olduğu vurgulanmıştır (USPTF.2008).

GDM taramasında bir başka sorun da saygınlığı kabul edilen pek çok kuruluşun ve örgütün taramanın yapılacağı hasta grubu ve tarama şekli konusunda net bir fikir birliği içinde olmamasıdır. Tablo 2-4'de farklı örgütlere ait farklı tarama önerileri özetlenmiştir.

Tablo 2-4: Avrupa ve Kuzey Amerika profesyonel organizasyonlarının GDM taramasına yönelik önerileri**

Organizasyon	Yıl	Tarama	Tanı	Öneriler
Cochrane Database	2002	-	-	Tedavi etkinliği gösteren yeterince veri yok
WHO*	1998	-	24-28 haftada 75 g OGTT	-
ACOG*	2001	50g GCT	>130mg/dl veya >140 mg/dl ise 100g OGTT	Risk grubu veya tüm populasyon (%90 ı risk grubuna dahildir)
ADA*	2002	Risk grubunu 50g GCT	>130mg/dl veya >140 mg/dl ise 100g OGTT	-
USPST*	2008	-	-	Risk grubu veya tüm populasyona tarama yapılabilir.
Fourth International Workshop Conferencce on Gestational Diabetes Mellitus	1998	Risk grubunu 50g GCT VEYA tüm populasyonu 75g OGTT	>130mg/dl veya >140 mg/dl ise 100g OGTT	-
Canadian Taskforce on the Periodic Health Examination	1992	-	-	Taramayı önerebilmek için yetersiz veri
CDA*	1998	Risk grubunu 50g GCT	100g OGTT	-
SOGC*	2002	Risk grubunu 50g GCT	100g OGTT veya 75g OGTT	Tarama ve tedavi yapılmaması kabul edilebilir

*WHO, World Health Organisation; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; ADA, American Diabetes Association; USPST, United States Preventive Services Taskforce; CDA, Canadian Diabetes Association; SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada

**Hollander ve ark. 2007 den uyarlanmıştır

2-1-3 50 g Glukoz Tarama Testi (GCT)

ACOG ve ADA tarafından önerilen tarama testi 50 g GCT'tir. Buna göre hastanın herhangi bir zamanda 50 g glukozu oral olarak almasını takiben 1. saatte periferik venöz kan örneklemesi yapılmakta ve serumda bakılan kan şekeri değerleri ≥140 mg/dL (7.8 mmol/L) ise, test anormal kabul edilmektedir. Kapiller örnekleme tavsiye edilmemektedir.

Bu testin sensitivitesini artırmak amacıyla eşik değerin 130 mg/dl kabul edilmesi halinde, populasyonun %20-25'inde test pozitif sonuçlanmakta, ve GDM olan gebelerin %90'ı yakalanabilmektedir. Eşik değerin 140 mg/dl alınması halinde ise populasyonun %14-18'inde test pozitif olarak sonuçlanmakta ve GDM olan gebelerin %80 i yakalanabilmektedir. Ancak eşik değerin 130mg/dl olarak kabul edilmesi halinde yanlış pozitif sonuçların artacağı ve tarama testinin spesifisitesinin azalacağı göz ardı edilmemelidir (Brody ve ark.2003).ADA veya ACOG her 2 eşik değerden birinin kullanılabileceğini kabul etmektedir. Tarama testinin pozitif kabul edilmesinden sonraki adım ise tanı koyabilmek amacıyla 75 g OGTT veya 100 g OGTT yapılmasıdır.

2-1-4 100 g Oral Glukoz Tolerans Testi

100 g Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), öncesinde herhangi bir diet yapılmaksızın, 8-14 saatlik açlık (sigara içilmemeli) ve 30 dk'lık istirahat sonrasında AKŞ (açlık kan şekeri)'ne bakılması sonrasında, 100 gram glukozun 5 dakika içerisinde alınmasını takiben hareketsiz kalınan 3 saat boyunca saat başı toplam 3 kez alınan kan şekeri değerlerine bakılmasını içeren tanı testidir. Bu testte, baz alınacak farklı eşik değerleri önerilmektedir. O'sullivan ve Mahan tarafından 1964 yılında önerilen orijinal değerler venöz kan örneğinde bakılan değerlerdir. Bu değerler günümüz kan şekeri ölçüm tekniklerine uygun olarak modifiye edilmiştir

ancak bu modifikasyon Carpenter & Coustan tarafından ve National Diabetes Data Group tarafından farklı 2 biçimde yapılmıştır (Tablo 2-5);

Tablo 2-5: 100 g OGTT için önerilen eşik değerler

	Carpenter&Coustan		**National Diabetes Data Group**	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Açlık	95	5.3	105	5.8
1.saat	180	10.0	190	10.6
2.saat	155	8.6	165	9.2
3.saat	140	7.8	145	8.0

Fourth İnternational Workshop Conference on Gestational Diabetes; Carpenter & Coustan modifikasyonunun uygulanmasını önermekte ve 2 veya daha değerin eşit veya yüksek gelmesi halinde, GDM tanısını koydurmaktadır (Metzger ve Coustan.1998). OGTT'de tek anormal değerin saptandığı hastalar GDM veya DM açısından ve makrozomi açısından normal hastalara göre yüksek risklidir. 2008 yılında yayınlanan ve yaklaşık 23000 hastanın katılımının sağlandığı çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre; diabetik sınırda olmayan hierglisemi düzeyi ile fetal doğum ağırlığı ve kord kanı c-peptid düzeyleri arasında sürekli bir ilişki saptanmıştır (HAPO study cooperative research group.2008). Bu hastalara yaklaşım tartışmalıdır. Bazı yazarlar bu hasta grubunun GDM vakaları ile benzer biçimde takip edilmesini, böylece makrozomik bebek insidansında azalma sağlanabileceğini önerirken; diğer bir grup herhangi bir takip ve öneri olmaksızın 4 hafta sonra OGTT'nin tekrarlanmasını önermektedir. Virally ve ark.'nın çalışmasında ise, yüksek risk grubundaki hastaların yaklaşık %54'ünde GDM tanısı 24-28 haftalarda konurken, %8'inde takip eden vizitlerde GDM tanısının konulduğunu vurgulamakta ve bu hasta grubunda makrozomi, ve diğer komplikasyonların daha yüksek oranlarda görüldüğü vurgulanmakta, özellikle yüksek risk grubunun yakın takibi önerilmektedir (Virally ve ark.2007).

2-1-5 75 g Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

2 saatlik 75 g OGTT hem tarama hem de tanı amacıyla kullanılabilecek, hem zaman hem de maliyet açısından avantajlı bir test olarak önerilmektedir. ADA ve WHO farklı eşik değerleri benimsemiş olsalar da (Tablo 2-6), bu testin GDM tanısında kullanımını önermektedir. Yüksek riskli hastaların taramasında bu testin kullanılması; hem maliyet hem de hasta uyumu açısından olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır.

Tablo 2-6: 75 g OGTT için American Diabetes Association (ADA) ve World Health Organisation (WHO) önerileri

		75g OGTT		
	ADA			**WHO**
AKŞ	95mg/dl	5,3mmol/l	125mg/dl	6,9mmol/l
1.saat kan şekeri	180mg/dl	10,0mmol/l	-	-
2.saat kan şekeri	155mg/dl	8,6mmol/l	140mg/dl	7,8mmol/l

2-2 RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4 (RBP-4)

2-2-1 RBP-4 ve İnsulin Rezistansı: Patofizyoloji

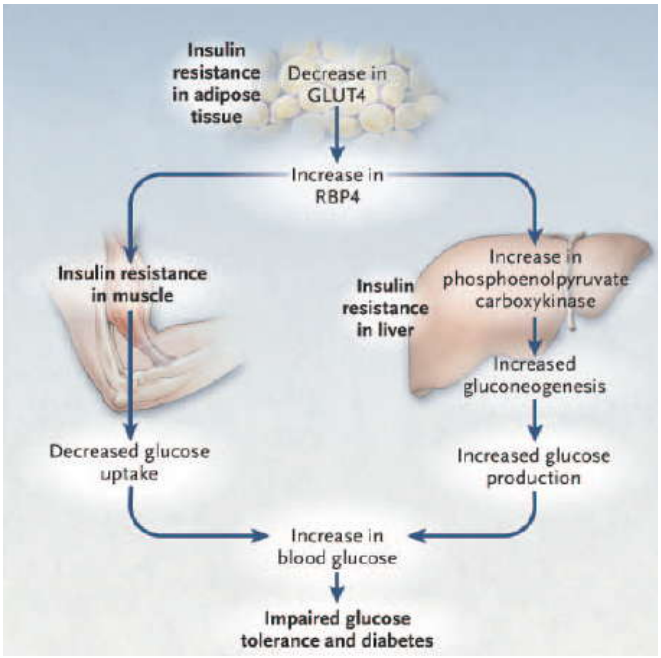
Adipositler maturleştiklerinde sitokinler, growth faktörleri, ve enerji hemostazında etkili olan bazı hormonları salgılama kapasitesi de kazanırlar. Sağlıklı hallerde bu proteinler dolaşıma salınmaz. Ancak obezite varlığında, bu proteinler artan yük sebebiyle dolaşımda da bulunur ve bazı istenmeyen sonuçlara neden olurlar. Adipositlerden salınan proinflamatuar ürünler arasında Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), Interlökin 6 (IL 6), leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, anjiotensinojen sayılabilir. Aksine bir başka adipokin olan adiponektin, anti-inflamatuar etkilidir ve aterogenez ve obezite ile ilişkili insulin rezistansını inhibe eder.

RBP-4 de, son yıllarda dikkati çeken adipokinlerden biridir. Bazı çalışmalar bu molekülün insulin rezistansı ile ilişkili olduğunu ve DM tedavisinde 'hedef molekül'olabileceğini öne sürmektedir. Ancak bu patofizyoloji içindeki yeri tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu molekül hakkında bildiklerimiz oldukça kısıtlıdır; 21 kDa polipeptidtir, adipositlerden ve karaciğerden salgılanmaktadır, fizyolojik temel fonksiyonu retinole bağlanarak böbreklerden atılımını engellemek olarak tanımlanmıştır. Dietle alınan vitamin A'nın, RBP-4 düzeylerine ve insülin sensitivitesine olan etkisini ortaya koyan yeterli veri bulunmamaktadır.

Glukoz Transport Protein-4 (GLUT-4), hücre membranında bulunan ve, kas ve adipoz dokuda glukoz transportunu sağlayan böylece glukoz kullanımında hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan bir moleküldür. İnsulin rezistansı geliştiğinde adipoz dokuda selektif olarak GLUT-4 düzeyleri azalmakta, ancak kastaki düzey aynı kalmaktadır. Adipoz dokuda GLUT-4 down regülasyonu, metabolik sendrom, insulin rezistan durumlar, obezite ve Tip 2 DM'in ortak özelliğidir. Abel ve ark. sadece adipoz dokuda GLUT-4 ü olmayan, kas ve karaciğer GLUT-4 düzeyleri normal olan farelerde; tek başına adipoz dokudaki bu defektin, insulin rezistansını arttırdığı göstermiş; adipoz dokunun henüz tam olarak açıklayamadığımız mekanizmalar ile insulin rezistansı yarattığı hipotezi desteklenmiştir (Abel ve ark.2001).

İnsulin rezistansında erken dönemlerde başlayan defektlerden biri adipoz dokuda ve iskelet kaslarında insulin stimule glukoz transportuna rezistanstır. Fizyolojik koşullarda adipoz dokuda glukoz kullanımı çok azdır, ve iskelet kası insulin etkisindeki glukoz kullanımı için primer dokudur. Adipoz dokudaki bu değişikliğin sistemik insulin rezistansını nasıl arttırdığını araştırmak amacıyla Yang ve ark. tarafından bir hayvan çalışması yapılmıştır. Çalışmamızda, genetik olarak modifiye edimiş adipoz spesifik GLUT-4 geni olan ve olmayan fareler incelenmiştir. Fenotipik olarak bu iki grup insulin sensitivitesi ve glukoz hemostazı açısından birbirinin tam tersidir. Buna göre adipositlerde GLUT-4'ü olan farelerde glukoz toleransı ve insulin sensitivitesinin arttığı ve pankreastaki beta hücre hasarına rağmen insulin sensitivitesinin devamlılığını sürdürdüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak da; adipositlerdeki GLUT-4 ekspresyonunun sistemik insulin rezistansına primer etkisi

olduğu ortaya konmuştur. Aksine adipoz dokuda GLUT-4 ekspresyonu olmayan, ancak kas GLUT-4'ü normal olan farelerde insulin rezistansının olduğu ve bu farelerin aşikar diabet açısından yüksek riskli olduğu ortaya konmuştur. Ex-vivo koşullarda aynı farelerin kaslarındaki insulin sensitivitesinin normal olduğunun gösterilmesi; salınan bazı sistemik mediatorler ile insulin rezistansının ortaya çıktığına işaret etmiştir. İşte bu noktada GLUT-4 negatif farelerde adipositlerinden salınan mediatorler araştırılmış ve diğer grup ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında ekspresyonu farklı olan tek molekül **RBP-4** olarak saptanmıştır. Çalışmacılar adipositlerinde GLUT-4 olmayan farelerde, adipositlerden salınan bu molekül vasıtasıyla sistemik insulin rezistansının geliştiği sonucuna varmışlardır (Yang Q ve ark.2005). RBP-4'ün etki mekanizmasını ise; karaciğerde glukoneogenik enzim olan fosfoenol piruvat karboksikinaz (PEPCK) düzeylerini arttırması ve kaslarda insulin reseptor etkinliğini düşürmesi ile açıklamışlardır. Bu çalışma ile RBP-4 ve insülin rezistansı arasında kurulan ilişki pek çok çalışmacının ilgisini çekmiş, ve bu çalışmayı pek çok hayvan ve insan çalışması takip etmiştir. İnsulin reseptörü düzeyinde etkili olan ve insulin sensitivitesini arttıran rosiglitazone tedavisi sonrasında, farelerde, 3 haftada insulin rezistansının ortadan kalktığı ve RBP-4 sevilerinin normalize olduğu gösterilmiştir. Normal farelere rekombinant RBP-4 enjeksiyonu yapıldığında bir süre sonra insulin rezistansının geliştiği gösterilmiştir. Yüksek yağ içeriği olan diet ile beslenen obez farelerde, fenretinide ile RBP-4 seviyesi normale dönmüş ve bu farelerde insulin rezistansı ortadan kalkmıştır. Fenretinide (4- (N-hydroxyphenyl) retinamide); sentetik bir retinoiddir, RBP-4'nin renal atılımını arttırarak obez farelerde insulin etkisinin artmasına yardımcı olmuştur. Fenretinide bu etkisini gösterirken, yiyecek alımına, kiloya etki etmemiştir.Bu ajanın bazal hücreli karsinom, lösemi ve over kanserindeki kullanımı araştırma aşamasındadır



Şekil 2-1: RBP-4 ün insulin rezistansı ve glukoz intoleransı patogenezindeki yeri**

* Adipoz dokudaki insulin rezistansı, GLUT-4 da azalma ne RBP-4 üretiminde artış ile birliktedir. RBP-4 nin artışı, kas dokusunda artan insulin rezistansına, karaciğerde fosfoenolpiruvatın induklenerek glukoneogenezin artmasına ve glukoz üretiminin artmasına neden olmaktadır. Bu faktörler kan glukoz düzeylerini arttırarak bozulmuş glukoz toleransına veya diabete neden olmaktadır.

* Polonsky. 2006'dan alınmıştır.

RBP-4'ün DM etiyolojisinde ve patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceğini öne süren çalışmaların yanı sıra, bu molekülün insanlarda, hayvan çalışmalarında gösterildiği kadar etkin bir rol oynamadığını öneren yazarlar da mevcuttur (Janke ve ark. 2006). Ancak çoğu çalışmada bu molekülün lipid metabolizması ve insulin rezistansı ile ilişkili olduğu (Lee ve ark.2007), ancak insulin rezistansı düzeyi ile RBP-4 düzeyleri arasında birebir doğrusal bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (Young ve ark.2006).

Graham ve ark. literatürdeki farklı konsantrasyonları açıklığa kavuşturmak amacıyla yaptıkları çalışmada serum PRB-4 düzeylerinin farklı 4 yöntem ile değerlendirmişlerdir: kantitatif western blotting, sandwich ELİSA (ALPCO Diagnostics, Salem, NH, USA), ve 2 kompetatif EIA (ALPCO Diagnostics, Salem,

NH, USA ve Scimedx, Denville, NJ, USA). Graham ve ark.'nın çalışması; RBP-4 düzeylerinin pek çok faktörden etkilendiğini göstermiş, şu ana kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçları hakkında şüphe yaratmıştır. Her 4 yöntem normal insulin toleransı, glukoz intoleransı, Tip II diabeti olan hasta gruplarından boş tüplere alınan venöz kan örneklerinden hazırlanan serumlarda full-length (C-terminali proteolize uğramamış) RBP-4 molekülü düzeylerine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar sırasıyla normal insulin toleransı olan grupta; 23±8, 34±9, 25±4, 34±5 µg/ml, glukoz intoleransı olan grupta; 64±39, 66±26, 37±9, 36±6 µg/ml ve Tip II DM olan grupta; 72±33, 65±24, 42±13, 28±12 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmacılar RBP-4 düzeylerinin en gerçeğe yakın haliyle western blot yöntemi ile tespit edilebildiğini ve kompetetif EIA yöntemlerinin beklenenin aksine, Tip II DM hastalarında insulin rezistansı ile negatif-korele sonuçlar verdiğini vurgulamışlardır. Bu farklı sonuçlardan yola çıkarak; 1) Bu konuda yapılacak çalışmalarda standardizasyona katlı amacıyla kontrol grupları oluşturulmalıdır 2)Tercih edilecek yöntem western blot olmalıdır 3)Hasta örnekleri içinde katkı olmayan cam tüplere alınmalıdır 4) RBP-4 serumda neredeyse birebir olarak Transtretin (TTR)'e bağlı olduğundan bu iki molekül arasındaki bağın çözündüğü ve RBP-4 miktarının gerçeğe daha yakın olduğu yöntemler tercih edilmelidir 5)Çalışma gruplarında renal fonksiyonlar dikkate alınmalıdır (Graham ve ark.2007).

2-2-2 RBP-4 ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PCOS); metabolik sendrom komponentleri ile ilişkilendirilen bir durum olduğundan bu hasta grubunda da RBP-4 düzeylerine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda, RBP-4 ün PCOS varlığından çok hiperlipidemi (özellikle trigliserid) düzeylerinden etkilendiği öne sürülmektedir (Hutchison ve ark.2008;Chan ve ark.press). Aynı hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise; RBP-4'ün insulin rezistansı ve metabolik parametreler ile ilişkisinin olmadığı ortaya konmuştur (Diamanti-Kandarakis ve ark. 2008). Bu farklı sonuçlara havyan ve insan modeller arasındaki farklılıklar ya da adipokinlerin karmaşık fonksiyonları neden olabilir.

2-2-3 RBP-4 ve Metabolik Sendrom

RBP-4 üzerine yapılan çalışmaların pek çoğunda, bu molekülün insulin rezistansı ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Lee ve ark.2009). Bazı çalışmalarda bu molekülün metabolik sendrom (Qi ve ark.2007, Yoshida ve ark.2006), kardiovasküler hastalık (Graham ve ark.2006) için biomarkır olarak kullanılması önerilmektedir. İnsulin rezistansı varlığında çoğu zaman altta yatan metabolik sendrom da olduğundan, RBP-4 ile insulin rezistansı arasındaki ilişkinin yanlış pozitif bir sonuç olduğu yönünde önermeler de mevcuttur (Erikstrup ve ark. 2009). Yao-Borengasser A gibi çalışmacılar ise; RBP-4 ün kompleks mekanizmalar içinde pek çpk etkisinin olabileceğini ve diğer inflamasyon parametreleri ile olan ilişkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (Yao-Borengasser ve ark. 2007).

2-2-4 RBP-4 ve Transtretin

Transtretin (prealbumin, TTR); tiroksin ve retinol binding protein ile kompleks oluşturan ve böylece RBP-4'in renal atılımını engelleyen, pankreatik insulin sekresyonunu pozitif yönde etkileyen bir moleküldür (Refai ve ark.2005). RBP-4 deki artışın pankreatik transtretin reseptörlerini bloke ederek insulin sekresyonunu bozduğunu öne süren çalışmaların (Broch ve ark. 2007) yanı sıra bu hipotezin aksi yönde bulgular ortaya kaoyan çalışmalar da mevcuttur (Stefan ve ark. 2007).

2-2-5 RBP-4 ve Renal Fonksiyon

RBP-4; öncelikle karaciğerde ve adipoz dokuda sentezlenen, ve renal yolla atılan bir molekül olduğundan karaciğer yetmezliğinde düzeyi azalırken, renal yetmezlikte serum düzeyleri artmaktadır. Apo-RBP ve Holo-RBP-4 gibi izoformları olan molekülün, normal ve izoformlarının kronik böbrek yetmezliğinde belirgin biçimde arttığı, karaciğer yetmezliğinde ise izoformlar etkilenmezken, orijinal formun azaldığı belirtilmektedir ve hatta bu izoformların renal fonksiyonların

değerlendirilmesi açısından kullanımı önerilmektedir. Orijinal form ELISA yöntemi ile ölçülürken, diğer formlar kromatografi ile değerlendirilmektedir (Frey ve ark.2008). Diabetik nefropatisi olan ve olmayan diabetik hastalarda yapılan çalışmada renal fonksiyonları etkilenmiş hastalarda insulin rezistansı ile ilişkisiz biçimde serum RBP-4 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Raila ve ark.2007). Dialize girmekte olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir başka çalışmada da RBP-4 düzeylerinin kontrol grubundan 4 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (Ziegelmeier ve ark.2007). Sonuç olarak RBP-4 düzeylerinin renal fonksiyonlarından etkilendiği gösterilmiştir ve bu parametrenin çalışmalarda dikkate alınması gerekmektedir.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3-1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmadaki Risk ve Kontrol grupları, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Gebe Polikliniğinde takip edilen hastalardan oluşmuştur. Her iki gruba dahil edilen hastalara sözel olarak çalışma hakkında bilgi verilmesini takiben yazılı onamları alınmıştır (Ek-1: Hasta Onam Formu)

Çalışmaya dahil edilen 164 hasta, erken ikinci trimester vizitlerinde GDM risk faktörleri (*gebeliğin başlangıcında BMI (vücut ağırlığı/boy^2) 25<, önceki gebeliğinde GDM tanısı almış, 1. derece akrabalarında Tip 2 DM olanlar, önceki gebeliğinde LGA (4000gr<) lı bebek öyküsü olanlar, kötü perinatal hikaye (missed abortus, malformasyon, polihidramnios, ölü veya preterm doğum))*varlığı açısından sorgulanarak, en az bir risk faktörü olanlar risk grubuna, herhangi bir risk faktörü olmayanlar kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Bu hastalardan takiplerine devam eden veya hastanemizdeki takibine devam etmeyen ancak verilerine ulaşılabilen 134 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 30 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bunlardan; 48 hasta kontrol grubu, 86 hasta risk grubu kriterlerini karşılamıştır. Tüm hastaların, 16-18. haftalar arasındaki rutin vizitlerinde açlık kan şekeri (AKŞ), 50g glukoz tolerans testi (50gr GCT) ve RBP-4 düzeylerine bakılması amacıyla yaklaşık 10cc venöz kan örneği alınmıştır. Bakılan AKŞ değeri ≥95mg/dl, veya 50 g GCT değeri ≥140 mg/dl olan hastalara 100 g OGTT yapılarak Carpenter Coustan Kriterleri (95mg/dl≤ (0.saat), 180mg/dl≤ (1. saat), 155mg/dl≤ (2.saat), 140mg/dl≤ (3.saat)) baz alınmış ve 2 veya daha fazla değeri önerilen bu değerlerin üzerinde olan hastalar GDM tanısı almıştır.

50 g GCT değeri yüksek ancak GDM kriterlerini karşılamayan hastalar ve 100g OGTT tanı testinde tek değeri pozitif olan hastalar; ‘glukoz intoleransı’kabul

edilerek bu hasta grubuna diet tedavisi başlanmış ve hastalar haftalık 1. saat TKŞ değerlerine bakılarak takip eilmiştir. GDM tanısı alan hastalarda öncelikle diet tedavisi başlanmış, takiplerindeki 1 saat TKŞ değerleri dikkate alınarak hastalara insulin tedavisi başlanmıştır.

GDM tanısı alan ve glukoz intoleransı saptanan hastalar da dahil olmak üzere tüm hastaların bu tarama dışında, rutin tarama şeması takip edilerek, 24-28 haftalarda AKŞ, 50gr glukoz tolerans testi uygulanmış, 1. saatte bakılan kan şekeri düzeyi 140mg/dl≤ olan hastalara tanı testi olarak tarif edildiği biçimde 100gr OGTT uygulanmış ve aynı kriterler baz alınarak hastalara GDM tanısı konulmuştur. Tarama testlerinden rutin olarak uygulanan AKŞ ve 50 g tolerans testleri yüksek ancak 100 gr OGTT tanı testi normal sınırlarda gelen hastalar diet önerilerek, haftalık 1. saat TKŞ değerleri ile takip edilmiştir.

3-2 Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerden ön koldan yaklaşık 10 ml lik periferik kan örneği herhangi bir antikoagülan veya diğer katkı maddelerini içermeyen separatör tüplere alınıp, pıhtılaşmanın sağlanması için oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 1000xg'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1,5 ml'lik örnekler eppendorf tüpüne aktarılmış ve tüpler çalışma gününe kadar -80 ^{0}C'de saklanmıştır.

3-3 Serum Örneklerinde Retinol Binding Protein-4 Düzeyinin Tespiti

Araştırmanın laboratuar incelemeleri, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Labotaruarı bünyesinde çalışan Mikrobioloji Laboratuarında yapılmıştır. Serum örneklerindeki RBP-4 düzeyleri Human RBP-4 Competetive ELISA Kit (Invitrogen, California, USA) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile yapılmıştır. Her bir serum örneği iki kez çalışılmıştır.

3-4 İstatistiksel Değerlendirme

Kontrol grubu ile risk grubunun erken ikinci trimester risk faktörleri ölçümlerinin (BMI, AKŞ, RBP-4 ve 50g GCT ölçümü) bu grupların 24-28.hafta risk faktörü ölçümlerini (AKŞ ve 50g GCT ölçümü) ve fetal doğum ağırlıklarını öngörüp öngörmediği çoklu regresyon analizi ile test edilmiştir. İkinci trimester RBP-4 ölçümlerinin 24-28 hafta ile ilişkileri pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı ile tespit edilmiştir. Gruplara ait tarama testleri arasında istatistiksel ilişkinin araştırılmasına yönelik olarak student t testindan yararlanılmıştır. Ölçümlerin tümünün normal dağıldığı görüldüğünden parametrik teknikler kullanılmış, nonparametrik teknikler kullanılmamıştır.

4-BULGULAR

Araştırma sorularına cevap bulabilmek amacıyla her bir soru için uygun analizler yapılmış, her analiz sonrasında elde edilen bulgular tablolar halinde sunulmuştur. Analizlerin tümü çalışma ve kontrol grubu için ayrıca yapılmıştır. Analizlerin tümü p=0,05 düzeyinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 164 hastadan, 134'ü çalışmaya dahil edilmiş, 30 hasta hastanemizdeki takiplerine devam etmediklerinden ve verilerine ulaşılamamsı sebebiyle çalışma dışı bırakılmıştır. 134 hastada yapılan risk taraması sonucunda daha önce sayılmış olan risk kriterlerinden en az birinin varlığında hastalar risk grubuna dahil edilmiş (n:86), risk kriterlerinden herhangi birinin olmadığı hastalar kontrol grubunu (n:48) oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol grubuna dahil olanların yaş ortalaması 22,63 (max:25 min:18), risk grubuna dahil olanların yaş ortalaması 28,90 (max:40 min:19)dir. Saptanan 3 GDM hastasının her üçü de risk grubundaki hastalardır ve ikisi erken 2. trimesterde, biri 24-28. haftalarda GDM tanısı almıştır. Bunlardan sadece 2. trimesterde tanı almış olan hastalardan birinin insulin tedavisine ihtiyacı olurken, tanı almış olan diğer 2 hasta diet tedavisi ile takip edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş, BMI, AKŞ, 50g GCT veRBP-4 değerleri Tablo 4-1 de gösterilmiştir. İki farklı grubun ortalama değerlerinin arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı bağımsız gruplar için t testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; risk ve kontrol grupları arasında, erken 2. trimester AKŞ, 50g GCT ve 24-28. haftalardaki 50g GCT lerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4-1: Risk ve Kontrol gruplarına ait ortalama yaş, BMI, AKŞ, 50g GCT, RBP-4 değerleri

	Risk grubu	Kontrol grubu	p
Yaş	28,9±4,49	22,6±2,19	**,000***
BMI (kg/m^2)	25,0±3,88	23,7±4,28	,144
16-18. hafta AKŞ (mg/dl)	75,00±14,22	70,14±8,87	**,041***
16-18.hafta 50g GCT (mg/dl)	111,54±30,78	96,18±26,47	**,004***
16-18. hafta RBP-4 (mikrogram/dl)	97,8430±23,71	102,1659±24,09	,330
24-28 hafta AKŞ (mg/dl)	77,64±35,12	68,48±8,90	,092
24-28 hafta 50g GCT (mg/dl)	115,91±42,20	94,77±20,49	**,002***
Fetal Doğum Ağırlığı (g)	3289±480,77	3182±456,27	,247

*p<0,05

Risk grubunda ve kontrol grubunda 50 g GCT 24-28.hafta ölçümünün, erken ikinci trimesterde yapılan 50g GCT, AKŞ ve RBP-4 ölçümleri tarafından öngörülüp öngörülemediğini belirlemek amacıyla çoklu regresyon analizi uygulanmış; elde edilen bulgular Tablo 4-2'de ve Tablo 4-3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2. Risk grubu için 24-28.hafta 50 g GCT ölçümlerini öngörebilecek değişkenler için regesyon tablosu

	Katsayılar		T	p	Korelasyon katsayıları	
	B	Std. Error			Zero-order	Kısmi
(Constant)	-38,069	23,934	-1,591	,116		
Erken 2. trimester AKŞ	1,641	,236	6,953	,000*	,661	,611
Erken 2. trmester 50g GCT	,443	,109	4,063	,000*	,501	,411
Erken 2. trimester RBP-4	-,189	,134	-1,405	,164	-,195	-,154
	$F_{3\text{-}81;\,0,05}$=32,347					
Regresyon eşitliği	24-28.hafta 50g GCT değeri=-38,069 + (1,641 * AKŞ) + (0,443 * erken 2.trimester 50 gram)					

*p<0,05, r^2= 0,545

Tablo 4-3. Kontrol grubu için 24-28.hafta 50 g GCT ölçümlerini öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu

	Katsayılar		T	p	Korelasyon katsayıları	
	B	Std. Error			Zero-order	Kısmi
(Constant)	79,595	25,895	3,074	,004		
Erken 2. Trimester AKŞ	,242	,352	,689	,495	,171	,108
Erken 2. Trimester 50g GCT	,215	,119	1,803	,079	,358	,274
Erken 2. Triemster RBP	-,220	,124	-1,770	,084	-,298	-,270
			$F_{3\text{-}40;\ 0,05}$=3,224			
Regresyon eşitliği						

r^2= 0,195

Yapılan regresyon analizi sonucunda risk grubunda, 24-28.hafta 50 g GCT ölçümü değerlerini, erken ikinci trimesterde yapılan 50 g GCT ölçümünün ve AKŞ değerlerinin öngörebildiği tespit edilmiştir. RBP-4 değerlerinin ise 24-28.hafta 50 g GCT değerlerini öngöremediği gözlenmiştir. 24-28.hafta değerlerini kestirebilen erken ikinci trimester değerlerinden AKŞ ve 50 g GCT ölçümlerinden, AKŞ'nin (t=6,953) 50 g GCT'ine (t= 4,063) oranla daha iyi bir tarama testi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan regresyon analizi sonucunda kontrol grubu için 24-28. hafta 50 g GCT ölçümlerini, erken ikinci trimesterde yapılan AKŞ, 50 g GCT ve RBP-4 ölçümlerinin hiçbirisinin öngöremediği görülmüştür.

Risk grubu ve kontrol grubu için RBP-4 değerleri ile 24-28. hafta AKŞ ve 50g GCT ölçümlerinin ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4-4'te ve Tablo 4-5'te gösterilmiştir.

Tablo 4-4. Risk grubu için RBP-4 ölçümleri ile 24-28. hafta AKŞ ve 50 g GCT ölçümlerinin ilişkisi için korelasyon tablosu

		RBPortalama
24-28.hafta AKŞ	R	-,153
	P	,160
	N	86
24-28.hafta 50 g GCT	R	-,195
	P	,072
	N	86

Tablo 4-5. Kontrol grubu için RBP-4 ölçümleri ile 24-28.hafta AKŞ ve 50 g GCT ölçümlerinin ilişkisi için korelasyon tablosu

		RBPortalama
24-28. hafta AKŞ	R	-,144
	P	,351
	N	44
24-28. hafta 50 g GCT	R	-,298*
	P	,049
	N	44

Risk grubunda erken ikinci trimesterde bakılan RBP-4 değerleri ile 24-28.haftalarda bakılan AKŞ ve 50g GCT sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kontrol grubunda erken ikinci trimesterde bakılan RBP-4 değerleri 24-28 haftada bakılan AKŞ ve 50g GCT sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Risk grubunda ve kontrol grubunda, 24-28 hafta AKŞ ölçümünün, erken ikinci trimesterde yapılan 50 g GCT, AKŞ ve RBP-4 ölçümleri tarafından öngörülüp öngörülemediğini belirlemek amacıyla çoklu regresyon analizi uygulanmış; elde edilen bulgular Tablo 4-6'te ve Tablo 4-7'da gösterilmiştir.

Tablo 4- 6. Risk grubunda 24-28. hafta AKŞ değerini öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu

	Katsayılar		**T**	**p**	**Korelasyon katsayıları**	
	B	**Std. Error**			**Zero-order**	**Kısmi**
(Constant)	-34,581	21,071	1,641	,105		
Erken 2. Trimester AKŞ	1,741	,208	8,375	,000*	,694	,681
Erken 2. Trimester 50 g GCT	-,057	,096	-,594	,554	,175	-,066
Erken 2. Trimester RBP4	-,122	,118	1,030	,306	-,153	-,114
			$F_{3\text{-}91;\ 0,05}$=26,01			
Regresyon eşitliği	24-28.hafta AKŞ =-34,581+ (1,741*Erken 2. Timester akş)					

*p<0.05, r^2= 0,491

Tablo 4-7. Kontrol grubunda 24-28. haftalar AKŞ değerini öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu

	Katsayılar		T	P	Korelasyon katsayıları	
	B	Std. Error			Zero-order	Kısmi
(Constant)	49,387	11,230	4,398	,000		
Erken 2.Trimester AKŞ	,453	,152	2,969	,005*		
Erken 2. Trimester 50g GCT	-,048	,052	-,929	,359	,384	,425
Erken 2. Trimester RBP-4	-,079	,054	-1,459	,152	,043	-,145
	$F_{3\text{-}40;\ 0,05}$=3,288					
Regresyon eşitliği	24-28 hafta AKŞ= 49,387 + (0,453* Erken 2. Tirimester akş)					

*p<0,05, r^2=0,198

Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda risk grubunu oluşturan hastalarda, 24-28.hafta AKŞ değerinin, erken ikinci trimester AKŞ değeri tarafından öngörülebildiği, ancak ikinci trimester 50 g GCT ve RBP-4 düzeyleri tarafından öngörülemediği görülmüştür. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda kontrol grubunda 24-28 hafta AKŞ değerinin, erken ikinci trimester AKŞ değeri tarafından öngörülebildiği, ancak ikinci trimester 50 g GCT ve RBP-4 düzeyleri tarafından öngörülemediği görülmüştür.

Kontrol ve risk gruplarında bebek doğum ağırlığının erken ikinci trimesterde bakılan AKŞ, 50 g GCT ve RBP-4 değerleri tarafından öngörülüp öngörülemediğini ortaya koymak üzere çoklu regresyon analizi kullanılmış ve sonuçlar Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'da özetlenmiştir.

Tablo 4-8. Risk grubunda Bebek doğum ağırlığını öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu

	Katsayılar		T	P	Korelasyon katsayıları	
	B	Std. Error			Zero-order	Kısmi
(Constant)	3207,932	468,980	6,840	,000		
Erken 2. Trimester AKŞ	-,658	5,262	-,125	,901	-,014	-,015
Erken 2. Trimester 50 g GCT	,135	1,866	,072	,943	,000	,008
Erken 2. Trimester RBP-4	1,216	2,422	,502	,617	,058	,058
	$F_{3\text{-}74;\ 0,05}$=0,089					
Regresyon eşitliği						

r^2=0,04

Tablo 4- 9. Kontrol grubunda Bebek doğum ağırlığını öngörebilecek değişkenler için regresyon tablosu

	Katsayılar		T	P	Korelasyon katsayıları	
	B	Std. Error			Zero-order	Kısmi
(Constant)	3002,603	697,232	4,306	,000		
Erken 2. Trimester AKŞ	8,202	9,052	,906	,371		
Erken 2. Trimester 50 g GCT	-2,332	3,037	-,768	,448	,110	,151
Erken 2. Trimester RBP-4	-1,655	3,599	-,460	,648	-,067	-,129
			$F_{3\text{-}35;\ 0,05}$=0,389			
Regresyon eşitliği						

r^2=0,032

Risk ve kontrol gruplarında yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda, her iki grupta, bebek doğum ağırlığının, erken ikinci trimesterde bakılan AKŞ, 50 g GCT ve RBP-4 değerleri tarafından öngörülemediği ortaya konmuştur.

Tablo 4-10. Glukoz İntoleransı saptanan hastalardan risk grubuna dahil olanları doğum şekilleri

	N	%
C/S	9	42,9
Normal	12	57,1
Total	21	100,0

Glukoz İntoleransı saptanan 23 hastanın 21'i risk grubuna aitken, 2'si kontol grubuna dahildir. Glukoz intoleransı saptanan ve risk grubuna dahil olan 21 hastanın 9'u C/S, 12'si normal vajinal yolla doğurtulmuştur (Tablo 4-10). C/S ve normal vajinal yol ile doğurtulan bebeklerin ortalama kiloları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (3291g vs 3309 g) Normal yolla doğan bebeklerin kilo ortalamaları ($\bar{X}$=3309) ile C/S ile doğan bebeklerin kilo ortalamaları ($\bar{X}$=3291) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($t_{19;\ 0,05}$ = -0,069).

Risk ve kontrol gruplarında maternal BMI ile bebek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (p=0.60 vs p=0.64). Risk faktörlerinin 24-28. hafta 50g GCT değerleri ile ilişkileri değerlendirilmesi sonucunda önem sırasına göre risk faktörü sıralaması; birinci derece karabalarda DM varlığı, anne yaşı, ve missed abortus öyküsü şeklinde olmaktadır.

Glukoz intoleransı sebebiyle diet verilerek takip edilen hasta grubunda erken ikinci trimesterde bakılan 50g GCT ortalaması 148g/ml olarak hesaplanırken, aynı grupta 24-28. haftalarda bakılan 50 g GCT ortalaması 136g/ml olarak hesaplanmıştır.

5-TARTIŞMA

GDM, %3-15 arasında değişen insidansı ve sebep olduğu istenmeyen gebelik sonuçları nedeniyle güncelliğini koruyan bir gebelik komplikasyonudur. GDM'ye bağlı istenmeyen sonuçlar arasında; makrozomi ve makrozomiye bağlı omuz distosisi, ölü doğum, hipokalsemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, respiratuar distres sendromu gibi fetal olumsuzluklar, uzun dönemde artan maternal ve fetal Tip II DM ve metabolik sendrom riski sayılabilir.

Günümüzde GDM taramasının ve tedavisinin etkinliğinin tartışılmasına karşın, son dönemde yapılan çok merkezli ve prospektif çalışmalar; glukoz intoleransı düzeyi ile gebelik komplikasyonları arasında doğrudan bir ilişki olduğunu, bu sebeple GDM tarama ve tedavisinin devam etmesi gerekliliğini ve hatta glukoz intoleransı düzeyindeki hipergliseminin dahi yakın takibini desteklemektedir.

Bu konuda farklı örgütler farklı görüşler ortaya koysalar da; temel olarak üzerinde fikirbirliği sağlanan yaklaşım; risk faktörü varlığının araştırılması, risk faktörlerinin varlığı halinde 'ilk vizitte'; risk faktörü yokluğunda tarama yapılmak isteniyorsa 24-28. haftalarda rutin taramanın 50g GCT veya 75g OGTT ile yapılması şeklindedir.

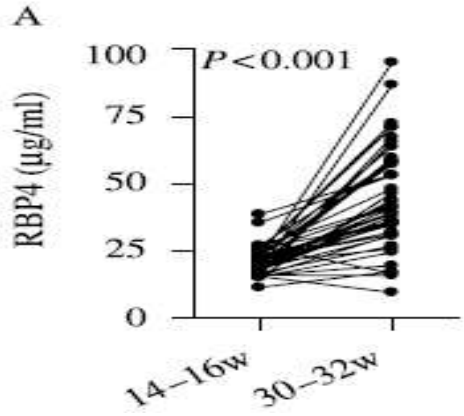
24. gebelik haftasından önce risk faktörü sebebiyle tarama yapılan ve GDM tanısı alan hastalarda; risk faktörleri olmayan ve 24 hafta sonrasında GDM tanısı alan hastalara göre, makrozomi ve preeklampsi riskinin arttığı gösterilmiştir. Buna göre özellikle risk grubunda yapılacak erken tarama, istenmeyen GDM komplikasyonları açısından riskli hastaların daha yakın monitorizasyonuna imkan sağlayabilir (Hawkins ve ark.2008)

RBP-4 Kanai ve Goodman tarafından ilk kez tanımlandığında; hepatositler tarafından sentezlenen ve retinol transportundan sorumlu tutulan bir molekül olarak bilinmekteydi (Kanai ve ark.1968; Goodman1980). Daha sonraları Tsutsumi

tarafından adipositlerden de salındığı ortaya konmuştur. Son yıllarda, Yang ve ark.'nın hayvanlarda, Graham ve ark.'nın insanlarda yaptığı çalışmalar; RBP-4 'ün insulin rezistansında etkin bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Yang ve ark 2005; Graham ve ark.2006). Yapılan pek çok çalışmada; RBP-4'ün insulin rezistansına neden olabileceğini destekleyen veriler olduğu gibi, aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (Hassink ve ark. 2009).

Çalışmamızda, risk faktörlerinden en az birinin bulunduğu risk grubunda RBP-4 düzeyleri beklenenin aksine kontrol grubundan daha düşük (ort:97,84 vs 102,16 microg/ml; p=0,330) bulunmuştur. Aksine, Lewandowski ve ark. nın çalışması, GDM saptanan hastalarda (53.9±17.9mikrog/ml); RBP-4 düzeylerinin hem glukoz intoleransı (38.0±19.3, p<0.07) hem de kontrol grubundan (29.7±13.9, p<0.001) anlamlı biçimde yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu farklılık, insulin rezistansı parametreleri ile ilişkilendirilememiştir (Lewandowski ve ark.2008). Benzer bir başka çalışmada da GDM saptanan gebelerdeki RBP-4 düzeyleri kontrol grubundan (42.4 ± 13.8ng/mL vs 32.0 ± 8.7 ng/mL; P=.007) anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (Chan ve ark. 2007). Chan ve ark. nın çalışmasında BMI'nın etkisi ortadan kaldırıldığında da RBP-4 ve GDM arasındaki ilişkinin sebat ettiğini vurgulamışlardır. Krzyzanowska ve ark. nın çalışmasında western blot ve EIA yöntemleri ile bakılan RBP-4 düzeyleri ile GDM varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmada RBP-4/retinol düzeyleri GDM varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Krzyzanowska ve ark.2008). Graham ve ark. nın RBP-4 düzeylerinin tayininde en güvenilir sonuçları western blot ile elde ettikleri hatırlanırsa, bu sonuçlar, ELISA kullanılarak düzenlenen diğer çalışmların sonuçlarından daha anlamlıdır.

İnsulin rezistansı, normal gebelik sürecinde artmakta ve artan insulin sekresyonu ile kompanse edilebilmektedir. Normal gebelerde 14-16. ve 30-32. haftalarda OGTT ve RBP-4 düzeylerine bakılan bir çalışmada, gebelik sürecinde artan insulin rezistansı ile RBP-4 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (Ueland T ve ark.2008) (Şekil 5-1). Çalışmamızda ise RBP-4 düzeyi tek sefer ölçüldüğünden bu konuda yorum yapmak mümkün değildir.



Şekil 5-1: 14-16 haftalar ve 30-32. haftalarda bakılan açlık RBP-4 düzeyleri*

*Ueland T ve ark. 2008'den uyarlanmıştır

RBP-4 ve insulin rezistansı arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalarda, bu molekülün akut değişikliklerden etkilenip etkilenmediği konusunda yeterince veri yoktur. Kim ve ark.'nın çalışmasında molekülün akut insulin ve kan şekeri düzeyi değişikliklerinden etkilenmediği belirtilmekteyken (Kim ve ark. 2008), Ueland T. ve ark. 2. ve 3. trimesterde yaptıkları OGTT'lerde, RBP-4 düzeylerinde akut değişiklikler olduğunu belirtmektedirler.

Choi ve ark. GDM öyküsü olan kadınlarda postpartum dönmede de RBP-4 yüksekliğinin devam ettiğini; AKŞ, insulin ve trigliserid konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Choi ve ark).Chan ve ark nın çalışmasında ise doğumdan hemen sonra bakılan RBP-4 düzeylerinin neredeyse normal bireylerdeki düzeylere kadar gerilediği belirtilmektedir (Chan ve ark.2007).

Insulin rezistansında arttığı öne sürülen bu molekülün, glukoz intoleransı veya GDM gelişen gebelerde bakıldığı çalışmalar da; diğer hasta gruplarında yapılanlar gibi oldukça çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar hasta sayılarının kısıtlılığı, RBP-4 ölçümümde kullanılan yöntemler sebebiyle daha net sonuçlar elde edilebilmesi için daha geniş çalışmaların düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Literatürdeki çalışmalar, GDM taraması yapılarak GDM veya glukoz intoleransı tanısı alan hastalarda RBP-4 düzeylerinin ölçülmesi şeklinde

düzenlenmiştir. Mevcut verilere göre, çalışmamız; GDM tarama testleri ile RBP-4 düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Literatürdeki bu konuda yapılmış tüm çalışmalarda, RBP-4 düzeylerine rutin GDM taraması ile eş zamanlı olarak bakılmıştır. Çalışmamızda RBP-4 düzeylerinin bakılma zamanı için, erken 2. trimesterin (16.-18.haftalar arası) seçilmesinin sebebi; insulin rezistansının erken dönemlerinde artarak patofizyolojide yer aldığı önerilen bu molekülün; insulin rezsitansı diabetik düzeye ulaşmadan önce, patolojik düzeydeki insulin rezistansını ortaya koyup koyamayacağını göstermektir. Ayrıca pek çok yazar tarafından erken tanı ve yakın takip ile istenmeyen gebelik sonuçlarında azalma sağlanabileceği öne sürülmektedir. Erken tarama ise, ilk vizitte saptanacak risk faktörü varlığını takiben, mümkün en erken dönemde önerilmektedir. Bu yolla, istenmeyen GDM komplikasyonları tamamıyla ortadan kaldırılamasa da, komplikasyon oranlarında azalma sağlanabileceği öne sürülmektedir (Semmler ve ark. 1990, Bartha ve ark. 2003, Adamowicz ve ark.2004). Bir başka çalışmada da, yüksek riskli hastaların ilk trimesterde taranmaları ve tanı almaları halinde, uygun takip ve tedavi ile, neredeyse kontrol grubundaki normal glukoz toleransı olan hastalar düzeyinde fetal doğum ağırlıklarının elde edilebileceğini önermişlerdir (Seshiah ve ark.2008).

Çalışmamızda saptanan değerlerin genel olarak literatürde gebe hastalarda saptanan RBP-4 konsantrasyonlarından yüksek olması dikkat çekicidir. Bu varyasyon, Graham ve ark.'nın da ortaya koyduğu gibi, kompetetif ELISA yönteminin kullanımından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda erken 2. trimester AKŞ ve 50 g GCT sonuçlarının, özellikle GDM açısından riskli hasta grunda 24-28 hafta 50 g GCT sonuçlarını öngörebildiği ortaya konmuştur. Benzer biçimde ilk AKŞ değerleri, sonraki AKŞ değerlerini de öngörebilmektedir. Bu da, AKŞ gibi maliyeti düşük ve uygulama ve hasta uyumu açısından 50g GCT'den daha kolay olan bir yöntemin, tarama için kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda eşik AKŞ değeri 95 mg/dl olarak alınmıştır. GDM tanısı alan hastaların (n:3), yalnızca birinde AKŞ değeri 95mg/dl üzerinde saptanmıştır. Erken 2

trimester AKŞ değeri, istatistiksel analiz sonuçlarına göre, 24-28 hafta tarama değerlerini öngörebilir olarak bulunmuş olsa da, bu 3 hastanın 2'sinde GDM tanısını öngörememiştir. Bunun sebebi eşik değer olarak 95mg/dl alınması olabilir, zira normal gebelerde bakılan AKŞ değerlerinin çok daha düşük olduklarını ve taramada da eşik değerin daha düşük değerlere çekilmesini öneren yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada da eşik değerin aşağı çekilmesi halinde, tek başına AKŞ ile bu 3 hastada taramanın pozitif sonuçlanması mümkün olabilir. Çalışmamızda; AKŞ nin erken 2. trimesterde bakılan değerlerinin ortalamaları arasında risk ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmış olması (75,00mg/dl vs 70,14mg/dl, $p<0,05$), AKŞ nin yine de erken 2. trimesterde özellikle risk grubunda alternatif bir tarama yöntemi olduğunu desteklemektedir. AKŞ'nin GDM taramasında kullanılabilirliğinin değerlendirildiği çalışmalar farklı eşik değerler için farklı sensitivite ve spesifisite değerleri ortaya koymaktadır. Agarwal ve ark., 4602 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında AKŞ için eşik değer olarak farklı otoritelere (American Diabetes Association (ADA), Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADPIS),Europian Association for the Study of Diabetes (EASD), Worl Health Organization (WHO)) ait sınır değerlerinin yeterliliklerini test etmişler ve sonuç olarak tarama için en uygun eşik değerinin, ADA krtiterlerine göre kabul edilen; 95 mg/dl olduğunu ve bu eşik değer için sensitivitenin %84,9 spesifisitenin de %70.6 olduğunu belirtmişlerdir. Böylece gereksiz yapılacak 100 g OGTT oranları, %29.4 olarak, kabul edilebilir düzeylerde kalmıştır (Agarwal ve ark.2006). AKŞ ile karşılaştırıldığında yaygın olarak GDM taramasında kullanımı kabul edilen 50 g GCT inin sensitivitesi %79, yanlış pozitiflik oranı %13 (spesifisite:%83) olarak belirtilmiştir (ACOG. 2001). Çalışmamızda erken 2. trimester ve 24-28. haftalarda bakılan 50g GCT sonuçları, risk grubunda kontrol grubu ile karşılatırıldığında anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. AKŞ için ise, 24-28. haftalarda risk ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Rutin tarama amacıyla 50g GCT ve AKŞ karşılaştırıldığında, pek çok organizasyonunda öngördüğü gibi 50g GCT daha avantajlı gözükmektedir.

Perucchini ve ark.'nın diğer çalışmalara göre daha az sayıda hastayı (n:520) dahil ettikleri çalışmada ise AKŞ için eşik değer; 85mg/dl (4.8mmol/l) olarak alındığında sensitivitesinin %81 spesifisitesinin %76 olduğu ve bu değerlerin karşılığında eşik

değeri 140mg/dl alınan 50 g GCT inin sensitivitesinin %59 ve spesifisitesinin %91 olduğunu belirterek, GCT yerine AKŞ ile GDM taramasının yapılması önerilmektedir. Ancak kısıtlı hasta sayısı ile literatürde bu görüş yeterince destek bulamamaktadır (Perucchiini ve ark.1999). Agarwall ve ark nın 2007 yılında yayınlanan çalışmasında ise (n:708),ilk vizitte GDM taramasında AKŞ için 85 mg/dl eşik değer olarak alındığında sensitivitenin ancak %79.9'a ulaştığı ancak yanlış pozitiflik oranlarının %72,5 olduğunu ve tarama amacıyla kullanılabilirliğinin kıstlı olduğu belirtilmiştir (Agarwal ve ark.2007).

Aşağıda AKŞ için farklı eşik değerlerinin alındığı çalışmalarda sensitivite ve spesifisite değerleri tablo halinde gösterilmiştir:

Tablo 5-1: Farklı AKŞ Eşik değerleri için sensistivite ve spesifisite değerleri

Eşik değer (mg/dl)	Sayı (n)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	GDM	Referans
82	5010	81,5	54	7,6	Reichelt, 1998
86	558	81	76	10,2	Perucchin, 1999
84	4507	80	43	6,7	Sacks 2003
90	1276	82	74	31	Agarwal 2000
85	1668	78	32	19,8	Agarwal 2004

GDM ye bağlı önemli komplikasyonlardan biri de makrozomidir. GDM tarama ve tedavisinde amaçlanan makrozomiye sekonder gelişebilecek intauterin ölüm, uzamış ve operatif doğum, omuz distosisi, fetal hipoksi, sezaryen ile doğum, atoni ve anormal kanama, pleksus hasarı, hipoglisemi ve hipebilirubinemi riskinde artış ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacında artış gibi komplikasyonlarda azalma sağlayabilmektedir. Uzun dönemde makrozomik doğan bebekleri bekleyen riskler arasında ise diabet, artmış BMI, metabolik sendrom, astım, kanser ve kalıcı pleksus hasarları sayılabilir.

Makrozomi etiyolojisinde bağımlı ve bağımsız etkenlerden sözedilebilir. Bağımsız etkenler; içinde en önemlisi belki de 'genetik'olarak kabul edilmekte ve doğum

ağırlığına katkısı %25-80 arasında tahmin edilmektedir. Ayrıca; fetal cinsiyet, parite, maternal yaş, maternal boy sayılabilir. Günümüzde artan ilk gebelik yaşının da makrozomi oranlarındaki artışa önemli bir katkısı olduğu öne sürülmektedir. Makrozomik bebek öyküsü de genetik ve çevresel etkileri yansıtan ve makrozominin öngörülmesinde önemli bulunan bir belirteçtir. Bağımlı değişkenler ise; BMI, gestasyonel kilo alımı miktarı, maternal beslenme, fiziksel aktivite, sigara kullanımı, özellikle maternal glukoz metabolizmasına ait parametreler olarak sıralanabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda diabetin ve maternal BMI'inden hangi faktörün makrozomiye katkısının daha fazla olduğu sorusu tartışmalıdır, ancak her iki değişken de birbirinden bağımsız olarak istenmeyen sonuca neden olmaktadır. Gebelikte yapılan tarama testlerinde sınır değerlerin hemen altında değerlere sahip gebelerde dahi metabolik sendrom parametreleri ve uzun dönemde DM gelişme riski mevcuttur ve bu gebelerin bebeklerinde makrozomi riski artmaktadır. HAPO çalışmasında da artan ancak diabetik sınıra ulaşmamış olan glukoz intoleransı düzeyleri ile fetal doğum ağırlığı arasında birebir korelasyon olduğu ortaya konmuş, yalnızca diabetik sınıra ulaşmış glukoz intoleransının değil, saptandığında tüm glukoz intoleransı vakalarının kontrol altında tutulması gerektiği belirtilmektedir (HAPO 2008). Benzer biçimde Crowther ve ark.'nın çalışmasında da, 50g GCT değeri yüksek olan ya da 2 veya daha fazla risk faktörü olan hastalar yakın takip ve tedavi ya da rutin takip gruplarına randomize edilmişler ve sonuç olarak diet ve kan şekeri takibi ile yakın monitorize edilen hasta grubunda ciddi perinatal komplikasyon oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, yakın takip sonucunun da bir dezvantajı olarak, yakın monitorize edilen hasta grubunda, yenidoğan bakım ünitesine başvuru oranlarında ve doğum induksiyonu oranlarında artış olduğu belirtilmiştir (Crowther ve ark. 2005). Kaufmann ve ark. nın çalışmasında da 100g OGTT testinde tek anormal değer saptanan hastaların kontrol grubuna göre makrozomi açısından daha ciddi risk altında olduklarını belirtmektedirler (Kaufmann ve ark. 1992). Ancak son yıllarda yapılan bazı derlemelerin sonuçları ise, yıllardır GDM tarama ve tedavisi konusunda sarfedilen çabanın, istenmeyen komplikasyonları yeterince engelleyemediği ve hatta gereksiz biçimde hastalar için bir stres kaynağı olduğu görüşünü desteklemektedir (USPST. 2008).

Çalışmamızda, erken 2. trimesterde ve 24-28. haftalarda bakılan hiçbir parametre fetal doğum ağırlığını öngörememiştir. Erken 2. trimester AKŞ ve 50g GCT sonuçları; 24-28.hafta glukoz intoleransını öngörebilmiştir. Ancak; erken 2. trimesterde bakılan AKŞ, 50 g GCT ve RBP-4 düzeylerinin ve 24-28.haftalarda bakılan AKŞ ve 50g GCT'inin, hiçbiri fetal doğum ağırlığını öngörememiştir (Tablo7-8). Szymanska ve ark. da benzer biçimde makrozominin GDM olgularında AKŞ ve glukoz tolerans testleri ile öngörülemediğini belirtmektedirler (szymanska ve ark.2008).

Risk ve kontrol gruplarında maternal BMI ile bebek doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (p=0.60 vs p=0.64). Makrozominin öngörülmesinde pek çok parametre önerilmektedir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada GDM tanısını takiben erken dönemde yapılan kan şekeri monitorizasyonunun makrozomiyi öngörebildiği ve insulin ihtiyacı ortaya çıkan gebelerde tedaviye rağmen makrozomi insidansının %18'lere çıkabildiği belirtilmektedir (Suhonen ve ark. 2008). Yazarlar makrozomi ile ilişkili en önemli risk faktörünün makrozomili bebek öyküsü olduğunu vurgulamışlardır. Knopp ve ark., fetal doğum ağırlığını en iyi predikte eden değerin trigliserid olduğunu öne sürmüşlerdir (Knopp ve ark.1992). Lapolla A. ise AKŞ nin 85 mg/dl nin üzerinde olmasının makrozomi riskini 2 kat arttırdığını belirtmiştir (Lapolla 2007). Kore'de yapılan bir çalışmada da takibe uymamaları sebebiyle GDM taramasının geciktiği hastalarda, HbA1c değeri%7 den büyük olan ve 29. gebelik haftasından sonra tanı alan hastaşlarda Large for Gestational Age (LGA) bebek oranlarının arttığı belirtilmektedir (Choi ve ark.2009). Yapılan metaanaliz sonuçlarına göre; fetal makrozomi ön tanısında en sık başvurulan tanı yöntemi olan USG nin de, makrozomi için sensitivitesinin düşük, ancak negatif prediktif değerinin yüksek olduğu belirtilmektedir (Ben-Haroush ve ark.2004; Coomarasamy ve ark.2005).

Glukoz intoleransı saptanan 23 hastanın 21'i risk grubuna aitken, 2'si kontol grubuna dahildir. GDM saptanan her 3 hasta da risk grubuna dahil olan hastlardır. Tek başına bu bulgu, risk grubuna dahil olan gebelere 24-28.haftalar beklenmeksizin GDM taramasının yapılması gerekliliğini desteklemektedir. 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus'ta benimsenen görüş de yüksek risk

grunu oluşturan; obez, ailesinde tip 2 DM olan, GDM öyküsü olan hastalarda, ilk vizitte tarama yapılması gerkeliliğidir (Metzger ve Coustan.1998).

Çalışmamızda pozitif 24-28 hafta taraması ile risk faktörlerinin ilişkilerinin değerlendirilmesi sonucunda, elde yeterince verinin bulunduğu başlıklardan; önem sırasına göre risk faktörü sıralaması; birinci derece akrabalarda DM varlığı, anne yaşı, ve missed abortus öyküsü şeklinde olmuştur. Naheed F. ve ark.'nın çalışmasında da risk faktörü taraması sonrasında ADA kriterlerine göre tarama testi yapılan hastalarda GDM ile ilişkili en sık risk faktörünün 1. derece akrabalarda diabet varlığı olduğu belirtilmiştir (Naheed ve ark.2008). Daha az sıklıkta saptanan risk faktörleri ise düşük öyküsü, grand multiparite olarak belirtilmiştir.

Glukoz intoleransı saptanan ve risk grubuna dahil olan 21 hastanın 9'u C/S, 12'si normal vajinal yolla doğurtulmuştur. Normal yolla doğan bebeklerin kilo ortalamaları ($\bar{X}$=3309) ile C/S ile doğan bebeklerin kilo ortalamaları ($\bar{X}$=3291) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($t_{19;\ 0,05}$ = -0,069). Benzer biçimde risk ve kontrol grubuna dahil gebelerin, fetal doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla 3289,72g ve 3182,05g; p=0,247).

Glukoz intoleransı sebebiyle diet verilerek takip edilen hasta grubunda erken ikinci trimesterde bakılan 50g GCT ortalaması 148g/ml olarak hesaplanırken, aynı grupta 24-28. haftalarda bakılan 50 g GCT ortalaması 136g/ml olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar erken tanı konulan glukoz intoleransı hastalarında etkin diet tedavisi ile insulin rezistansının GDM düzeylerine ulaşmasının engellendiğini ve sonuç olarak istenmeyen etkilerinin önlendiğini gösterebilir. Ancak diet önerileri her hasta için özelleştirilmeli ve her hastanın BMI göz önünde bulundurularak ve kan şekeri takibi yapılarak planlanmalıdır.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından bahsetmek gerekirse; RBP-4 değerlerindeki değişiklikler göstermek amacıyla, 24-28.haftalarda rutin olarak önerilen tarama testleri ile RBP-4 düzeylerinin ilişkilendirilmesi gösterilememiştir. Bunun yanı sıra,

RBP-4 düzeylerinin tespitinde, ELISA yönteminin kullanılması da çalışma sonuçlarının güvenilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca çeşitli çalışmalarda RBP-4 düzeylerini etkilediği öne sürülen, böbrek fonksiyonları, transtretin düzeylerinin de gruplar arasında standardize edilmesinde ve bu değerlerin RBP-4 düzeyleri üzerinde olabilecek olası etkilerinin ekarte edilmesinde yarar vardır. Saptanan glukoz intoleranslı gebelerin sayısı yeterli olmasına karşın, yalnızca 3 GDM tanısı alan gebenin varlığı, GDM ve RBP-4 arasındaki ilişki hakkında yeterince net sonuçlar ortaya konulmasını engellemiştir ve kontrol, glukoz intoleransı saptanan ve GDM tanısı konulan gebeler üzerinde western blot tekniği kullanılarak düzenlenecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-SONUÇLAR

RBP-4, son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmaları ile insulin rezistansı ile ilişkilendirilen, ancak sebep-sonuç ilişkisi net olarak ortaya konulamayan bir adipokindir. Karaciğer ve adipositlerden salgılanır. Temel işlevi retinolü bağlayarak dokulara taşınmasını sağlamak ve renal atılımını engellemektir. Yapılan çalışmaların artması ile RBP-4 ün, insülin rezistansı yanısıra, metabolik sendromla da ilişkili olduğu öne sürülmektedir. GDM tanısı almış olan gebelerde yapılan çalışmalar da çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Çalışmamızda RBP-4'ün, GDM taramasında kullanılan 50g GCT ve kullanılabileceği yönünde veriler olan AKŞ ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. İnsulin rezistansının erken ortaya konması GDM komplikasyonlarını azaltacağından, tarama erken 2. trimesterde (16-18 haftalar arası) yapılmış ve sonuçların rutin tarama zamanı olan 24-28.hafta sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada erken 2. trimesterde bakılan RBP-4 değerleri, 24-28 haftada bakılan AKŞ ve 50 g GCT değerleri ile ilişkisiz bulunmuştur. Benzer biçimde RBP-4 düzeyleri ve fetal doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sonuç olarak RBP-4; insulin rezistansı taramasında kullanılan testler ile ilişkisiz olarak bulunmuştur. Ancak bu konuda daha net sonuçlara ulaşabilmek için daha büyük ve metabolik sendrom açısından benzer statüdeki hasta gruplarında, transtiretin düzeylerinin de ölçüldüğü, hastaların renal fonksiyonlarının benzer olduğu, mümkünse kontrol grupları da oluşturularak planlanacak; RBP-4 düzeylerinin, daha güvenilir bir yöntem olarak öne sürülen, Western Blot ile hesaplanacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm hastalarda 24-28.hafta AKŞ değerleri, erken 2. trimesterde bakılan AKŞ değerleri tarafından öngörülebilmiştir. GDM açısından risk grubundaki hastalarda erken 2. trimesterde bakılan AKŞ ve 50g GCT leri, 24-28.hafta 50g GCT'i sonucunu

öngörebilmektedir. Bu sonuçlar ışığında; GDM taraması için özellikle ilk vizitte hastanın risk grubunda olup olmadığı belirlenmeli, risk grubunda ise AKŞ veya 50 g GCT yapılmalıdır. Taramanın negatif geldiği durumlarda rutin tarama testleri 24-28 haftalarda tekrar edilmelidir.

Glukoz intoleransı saptanan hastalarda dikkat çekici bir bulgu, bu gruba 3. trimesterde yapılan 50g GCT sonuçlarında düşüş saptanmasıdır. Glukoz intoleransının erken 2. trimesterde fark edilmesi ve erken diet tedavisine başlanması glukoz intoleransı veya GDM'ye bağlı istenmeyen komplikasyonların önlenmesinde yarar sağlayabilir. Zira çalışma sonucunda C/S kararına neden olan makrozomik vaka görülmemiştir.

ÖZET

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS AÇISINDAN RİSKLİ GEBELERDE İKİNCİ TRİMESTERDE; AÇLIK KAN ŞEKERİ, 50 GRAM GLUKOZ TOLERANS TESTİ, RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4 DÜZEYLERİNİN; GESTASTONEL DİABETES MELLİTUS TARAMASINDAKİ YERİ

Temel işlevi retinolü dokulara taşımak olan RBP-4, karaciğer ve adipositlerden salınan ve son dönemde yapılan çalışmalarda insulin rezistansı patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülen bir proteindir. Çalışmamızda, gebelerde GDM taramasında kullanılan Açlık kan şekeri (AKŞ) ve 50g Glukoz Challenge Testi (GCT) ile RBP-4 arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 164 hasta dahil edilmiş, bunlardan takibi yapılamayan 30'u çalışma dışında kalmıştır. Tüm hastalar erken 2. trimesterdeki (16-18. gestasyonel hafta) vizitlerinde GDM risk faktörleri açısınan sorgulanmış, en az bir risk faktörü olan hastalar risk grubuna (n:86), hiç risk fatörü olmayanlar ise kontrol grubuna (n:48) dahil edilmiştir. Tüm hastalarda erken 2. trimesterde AKŞ, 50g GCT ve RBP-4 düzeyi bakılmış, tarama testleri (AKŞ için 95mg/dl nin üzeri, 50gGCT için 140mg/dl ve üzeri) pozitif gelen hastalara GDM tanısı için 100g OGTT yapılmıştır. Tanı alan veya sadece tarama testi pozitif tanı testi negatif olan veya tanı testinde tek değerde anormalliği bulunan hastalara; ilk basamak olarak diyet tedavisi verilmiştir. Tüm hastalara 3. trimesterde AKŞ ve 50g GCT yapılmış ve testin pozitif olması halinde aynı yöntem benimsenmiştir. RBP-4 düzeylerinin tespitinde kompetetif ELISA yönteminden faydalanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde çoklu regresyon analizi kullanılmış ve pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Risk grubunu oluşturan gebelerde erken 2. trimester AKŞ ve 50g GCT değerleri, 24-28.hafta 50g GCT değerlerini öngörebilmiştir ($p<0,05$). Tüm gebelerde erken 2. trimesterde bakılan AKŞ değerleri, 24-28. hafta AKŞ değerlerini öngörebilmiştir

($p<0.05$). Erken 2. trimesterde bakılan RBP-4 düzeyleri, 24-28.hafta tarama testlerinin ikisini de öngörememiştir. Erken 2. trimesterde yapılan her üç tarama testinin hiçbiri fetal doğum ağırlığını öngörememiştir.

Sonuç olarak insulin rezistansının erken dönemlerinde arttığı öne sürülen ve Tip II DM'li hastalarda arttığı gösterilen RBP-4'ün, gebelikte GDM taramasında kullanılan ve doğruluğu yaygın bir biçimde kabul edilen diğer tarama testleri ile benzeşmediği söylenebilir. Ancak daha net sonuçların ortaya konması için daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak, RBP-4 düzeylerine etki edebilecek tüm değişkenlerin ekarte edildiği ve western blot yöntemi kullanılarak RBP-4 düzeylerinin hesaplandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gestational Diabetes Mellitus, Retinol Binding Protein-4, 50g Glukoz Challenge Testi, Açlık Kan Şekeri

SUMMARY

EVALUATION OF VALUE OF FASTING PLASMA GLUCOSE, 50GR GLUCOSE CHALLENGE TEST, RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4 LEVELS IN SCREENİNG PATİENTS WHO ARE AT RİSK FOR GESTATIONAL DİABETES MELLİTUS

RBP-4, secreted from liver and adipocytes, binds and transports retinol to tissues mainly. In last decade several studies revealed that this molecule plays a role in pathophisiology of insulin resistance. The aim of this study is to show if there is any relationship between routine screening tests for GDM (Fasting plasma glucose and 50g glucose challenge test) and RBP-4 that is proposed to increase with beginning of the insulin resistance.

Of the 164 patients included in the study, 30 were excluded due to incomplete participation. All of the patients were asked about the GDM risk factors. In case of presence of any of the risk factors, the patient was included to the risk group (n:86) and in case of absence of all, the patient was included to the control group (n:48). In early 2. trimester (16-18 weeks of gestation)Fasting plasma glucose, 50g GCT and RBP-4 was measured at all patients. In case of positive screening test results (Fasting plasma glucose>95mg/dl, 50g GCT >140mg/dl), 100g OGTT was applied for GDM diagnosis. Diet therapy was planned as first line treatment in; patients with GDM, patients with positive screening tests but negative diagnostic tests, one abnormal value in diagnostic tests. Fasting plasma glucose and 50g GCT were applied to all patients in 24-28.th weeks, and same procedure was applied to all. RBP-4 levels were measured by competetive ELISA method. The results were evaluated by multiple regression analysis and **Pearson's** product **moment** correlation coefficient was calculated.

Early 2. trimester Fasting plasma glucose and 50g GCT results could foresee, 24-28.th week50g GCT results ($p<0,05$). Early 2. trimester fasting plasma glucose levels

could predict 24-28.th week fasting plasma glucose levels ($p<0,05$). RBP-4 levels in 16-18th weeks of gestation could not foresee any of the screening tests in 24-28th weeks. None of the three tests in early 2. trimester could predict fetal birth weight.

As a result of this study; we can say that RBP-4,which is proposed to increase in early phases of insulin resistance and shown to increase in Type II diabetic patients; is not correlated with GDM screening tests that are routinely preferred. But for more reliable results; studies on larger populations whose all factors that can affect RBP-4 levels are excluded, and studies in which RBP-4 levels are measured by western blotting are needed.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Retinol Binding Protein-4, 50g Glucose Challenge Test, Fasting Plasma Glucose

KAYNAKLAR

Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB. (2001) Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver.Nature. 8;409 (6821):729-33.

Adamowicz R, Muszer M, Kaźmierczak W, Fiegler P. (2004) The role of early diagnosis of gestational diabetes mellitus Wiad Lek. 57 Suppl 1:8-10

Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J. (2006) Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria M. Diabet. Med. 23, 1319–1326

Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Zayed R. (2007) Gestational diabetes: fasting and postprandial glucose as first prenatal screening tests in a high-risk population. J Reprod Med. 52 (4):299-305.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2001) Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists; Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin 30. Obstet Gynecol 98; 525–538.

Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. (2003) Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1;109 (1):41-4.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. (2004) Fetal weight estimation in diabetic pregnancies and suspected fetal macrosomia. J Perinat Med. 32 (2):113-21

Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Van Aerde J (2002) Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Coundil fo the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Screening for gestational diabetes mellitus.J Obstet Gynaecol Can. 24 (11):894-912.

Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR (2005) Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus Pediatrics 115: 3

Bottalico JN. (2007) Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications..Semin Perinatol. 31 (3):176-84.

Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernández-Real JM. (2007) Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects.Diabetes Care.30 (7):1802-6.

Brody SC, Harris R, Lohr K. (2003) Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 101:380.

Chan TF, Tsai YC, Chiu PR, Chen YL, Lee CH, Tsai EM Serum retinol-binding protein 4 levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome, Fertility and Sterility_ Article in pres

Chan TF, Chen HS, Chen YC, Lee CH, Chou FH, Chen IJ, Chen SY, Jong SB, Tsai EM (2007) Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Reprod Sci. 14 (2):169-74.

Choi YJ, Kahng J, Bin JH, Lee HS, Lee JH, Kim SY, Sung IK, Lee WB, Chun CS. (2009) The Relationship between the Timing of Gestational Diabetes Screening and HbA1c Level and Neonatal Outcome.] Korean J Lab Med.29 (2):110-5.

Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC. (2008). High Plasma Retinol Binding Protein-4 and Low Plasma Adiponectin Concentrations Are Associated with Severity of Glucose Intolerance in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 93: 3142–3148

Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. (2005) Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review...BJOG.112 (11):1461-6.

Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ,Waller DK, Reece EA, (2008) The National Birth Defects Prevention Study Diabetes mellitus and birth defects Am J Obstet Gynecol 199:237.e1-237

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS (2005); Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group.Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 16;352 (24):2477-86.

Davey RX. (2005) Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. Curr Diabetes Rev. 1 (2):203-13.

Diamanti-Kandarakis E, Livadas S, Kandarakis SA, Papassotiriou I, Margeli A. (2008) Low free plasma levels of retinol-binding protein 4 in insulin-resistant subjects with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 31 (11):950-5.

Dodd, JM, Crowther, CA, Antoniou, G, et al. (2007) Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 47:307.

Erikstrup C, Mortensen OH, Nielsen AR, Fischer CP, Plomgaard P,Petersen AM, Krogh-Madsen R, Lindegaard B, Erhardt JG, Ullum H, Benn CS, Pedersen BK (2009) RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes Diabetes, Obesity and Metabolism, 11: 204–212

Frey SK, Nagl B, Henze A, Raila J, Schlosser B, Berg T, Tepel M, Zidek W, Weickert MO, Pfeiffer AF, Schweigert FJ. (2008) Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. Lipids Health Dis. 7;7:29.

Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB, (2006) Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects N Engl J Med 354:2552-63.

Graham TE, Wason CJ, Blüher M,. Kahn BB (2007) Shortcomings in methodology complicate measurements of serum retinol binding protein (RBP4) in insulin-resistant human subjects Diabetologia 50:814–823

Goodman DS. (1980) Plasma retinol-binding protein. Ann N Y Acad Sci 348378-90.

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. (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.N Engl J Med. 8;358 (19):1991-2002.

Hassink S, Balagopal PB. (2009) RBP4: from retinol transporter to biomarker? J Pediatr. 154 (1):5-7.

Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ (2008) Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. Am J Obstet Gynecol. 198 (3):287

Henriksen T (2008)'The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,87:2,134-145

Hod M, Yogev Y. (2007) Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes Is it all about the sugar? Diabetes Care 30 Supp:2.

Hollander M, Paarlberg KM, Huisjes AJM, (2007) Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines Obstetrical and Gynecological Survey 62: 2

Hunt KJ, Schuller KL. (2007) The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 34 (2):173-99

Hutchison SK, Harrison C, Stepto N, Meyer C, Teede HJ. (2008) Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Diabetes Care.31 (7):1427-32.

Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J. (2006) Retinol-binding protein 4 in human obesity. Diabetes. 55 (10):2805-10.

Kanai M, Raz A, Goodman DS. (1968) Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. J Clin Invest 47:2025-44.

Kaufmann RC, McBride P, Amankwah KS, Huffman DG. (1992) The effect of minor degrees of glucose intolerance on the incidence of neonatal macrosomia. Obstet Gynecol. 80 (1):97-101.

Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ (1992) Diabetes Care. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride.15 (11): 1605-13.

Kim SH, Choi HJ (2008) Retinol-binding protein 4 responses during an oral glucose tolerance testing in women with gestational diabetes mellitus Clinica Chimica Acta 391: 123–125

Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Schernthaner GH, Mittermayer F, Schnack C, Rahman R, Brix J, Kahn BB, Schernthaner G. (2008) Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. Diabetologia. 51 (7):1115-22.

Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, Mion E, Paleari R, Schievano C, Songini M, Tocco G, Volpe L, Mosca A. (2007) Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? Diabetes Res Clin Pract. 77 (3):465-70.

Lee DC, Lee JW, Im JA (2007) Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents Metabolism Clinical and Experimental 56: 327– 331

Lee JW, Im JA, Park KD, Lee HR, Shim JY, Lee DC. (2009) Retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy elderly subjects Clinica Chimica Acta 400: 30–32

Lewandowski KC, Stojanovic N, Bienkiewicz M, Tan BK, Prelevic GM, Press M, Tuck S, O'Hare PJ, Randeva HS (2008) Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). Gynecol Endocrinol. 24 (6):300-5

Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. (1996) Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 12 (4):275-85

Metzger BE, Coustan DR. (1998) Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care. 21 Suppl 2: 161-7.

Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. (2007) Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care.30 Suppl 2: 251-60.

Naheed F, Kammeruddin K, Hashmi HA, Narijo S (2008) Frequency of impaired oral glucose tolerance test in high risk pregnancies for gestational diabetes mellitus. J Coll Physicians Surg Pak.18 (2):82-5.

Qi Q, Yu Z, Ye X, Zhao F, Huang P, Hu FB, Franco OH, Wang J, Li H, Liu Y, Lin X (2007) Elevated Retinol-Binding Protein 4 Levels Are Associated with Metabolic Syndrome in Chinese People The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92 (12):4827–4834

Perucchini D, Fischer U, Spinas GA, Huch R, Huch A,Lehmann R. (1999) Using fasting plasma glucose concentrations toscreen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. BMJ 319:812-5.

Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. (2008) Use of oral glucose tolerance test in early pregnancy to predict late-onset gestational diabetes mellitus in high-risk women J. Obstet. Gynaecol. Res.34; 3: 331–336

Polonsky KS, (2006) Retinol-Binding Protein 4, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes N Eng J Med 354;24.

Raila J, Henze A, Spranger J, Möhlig M, Pfeiffer AF, Schweigert J. (2007) Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. Kidney Int. 72 (4):505-11.

Refai E, Dekki N, Yang SN, Imreh G, Cabrera O, Yu L, Yang G, Norgren S, Rössner SM, Inverardi L, Ricordi C, Olivecrona G, Andersson M, Jörnvall H, Berggren PO, Juntti-Berggren L. (2005) Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling. Proc Natl Acad Sci U S A. 22;102 (47):17020-5.

Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. (2000) Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. American Journal of Obstetrics & Gynecology 182 (2):313-320.

Schaefer-Graf UM. (2006) Kleinwechter H. Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev.2 (3):343-52.

Seshiah V, Cynthia A, Balaji V, Balaji MS, Ashalata S, Sheela R, Thamizharasi M, Arthi T. (2008) Detection and care of women with gestational diabetes mellitus from early weeks of pregnancy results in birth weight of newborn babies appropriate for gestational age. Diabetes Res Clin Pract. 80 (2):199-202

Semmler K, Semmler S, Steindel E, Lambeck M, Minkwitz HG (1990) Early detection of diabetes in pregnancy--a factor for reducing perinatal mortality and morbidity Zentralbl Gynakol.112 (11):697-705.

Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM. (2002) Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol 100:925.

Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU (2007) Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects: response to Broch et al. Diabetes Care. 30 (7):1802-6.

Stephenson MJ. (1993) Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. J Fam Pract 37:277–283

Suhonen L, Hiilesmaa V, Kaaja R, Teramo K. (2008) Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus.Acta Obstet Gynecol Scand. 87 (9):940-5.

Szymańska M, Bomba-Opoń DA, Celińska AM, Wielgoś M. (2008) Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age Ginekol Pol. 79 (3):177-81.

Tanir HM, Sener T, Gürer H, Kaya M. (2005) A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. Clin Exp Obstet Gynecol. 32 (4):241-4.

Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J (2008) Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies European Journal of Endocrinology 159: 49–54.

U.S. Preventive Services Taskforce, Screening for Gestational Diabetes Mellitus (2008) U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Annals of Internal Medicine 148:10

Virally M, Laloi-Michelin M, Meas T, Ciraru N, Ouled N, Médeau V, Kevorkian JP, Truc JB, Guillausseau PJ. (2007) Occurrence of gestational diabetes mellitus, maternal and fetal outcomes beyond the 28th week of gestation in women at high risk of gestational diabetes. A prospective study. Diabetes Metab. 2007 Sep;33 (4):290-5

Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB (2005) Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature 436;21.

Yao-Borengasser A, Varma V, Bodles AM, Rasouli N, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ, Rashidi AA, McGehee RE, Fried SK, Kern PA. (2007). Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. J Clin Endocrinol Metab.92 (7):2590-7.

Young MC, Youn BS, Lee H,Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS (2006) Plasma Retinol-Binding Protein-4 Concentrations Are Elevated in Human Subjects With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Diabetes Care, 29: 2457–2461

Yoshida A, Matsutani Y, Fukuchi Y, Saito K, Naito M. (2006) Analysis of the factors contributing to serum retinol binding protein and transthyretin levels in Japanese adults. J Atheroscler Thromb. 13 (4):209-15.

Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lossner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2007) Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function. Diabetes Care. 30 (10):2588-92.

EKLER

EK-1 Hasta Onam Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

(Gestasyonel Diabetes Mellitus açısından riskli gebelerde erken ikinci trimesterde; açlık kan şekeri, 50 gram glukoz tolerans testi, ve retinol binding protein 4 düzeylerinin Gestasyonel Diabetes Mellitus taramasındaki yeri)

Sayın……..

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde, gebelik takibiniz boyunca rutin kontrolleriniz dışında, üçlü test için geldiğinizde sizden 12 saatlik açlık sonrası gelmeniz istenecek ve açlık kan şekeri düzeyiniz için ve 50 g glukoz alımını takiben 1. saatte kan şekeri düzeyiniz için 2 kez kan örneği alınacaktır.

Çalışma ile amaçlanan; gebelik sürecinde gelişebilen komplikasyonlardan biri olan gebeliğe bağlı diabetes mellitus (şeker hastalığı) hastalığını rutin testlerden daha erken dönemde saptamak ve bu hastalığa bağlı olarak gebelik sürecinde ve doğum sırasında karşılaşabileceğiniz sorunları en aza indirgemektir.

Bu amaçla diabetes mellitus hastalığı öncesindeki metabolik değişiklikleri öngörebilmek amacıyla açlık kan şekeri ve 50 g glukoz tolerans testi dışında, retinol binding protein 4 düzeyine bakmak, ve bu molekülün diğer rutin testler ile karşılaştırmalı analizini yapmak amacıyla eş zamanlı olarak venöz kan örneğiniz alınacaktır.

Çalışmaya katılmak tamamen kendi onayınıza bağlıdır ve aynı şekilde istediğiniz taktirde çalışma dışı kalmayı talep edebilirsiniz. Çalışmada yapılacak testler için sizden ücret talep edilmeyeceği gibi test sonucunda bir anormallik çıkması durumunda veya test sonucu normal dahi olsa istediğiniz takdirde sonuç size bildirilecektir.

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD: 312 595 6405

Sorumlu araştırmacı: Dr Aslı Yarcı 0 532 686 28 22

Hastanın Adı-Soyadı:	Tarih:	İmza:
Doktor Adı-Soyadı:	Tarih:	İmza:
Tanıklık Eden Kurum Yetkilisinin		
Adı-Soyadı:	Tarih:	İmza:

EK-2 Hasta İzlem Formu

Hasta İzlem Formu

GDM açısından riskli gebelerde erken ikinci trimesterde; açlık kan şekeri (AKŞ), 50 g glukoz tolerans testi, ve retinl binding protein 4 (RBP 4) düzeylerinin GDM taramasındaki yeri

Adı Soyadı: Yaşı: Protokol No:

Çalışmaya alınma tarihi:

Çalışmaya dahil edilen gebelik haftası:

Adres/Tel:

G: P: A: D&C: Y:

Boy (cm): Ağırlık (kg): BMI (kg/m_2).

GDM risk faktörleri;

Önceki gebelikte GDM:

Anne yaşı 25 den büyük.

1.derece akrabalarda Tip 2 DM:

Önceki gebelikte LGA 4000Gr< bebek:

Kötü perinatal öykü: Missed Abortus

Polihidramnios

Ölü doğum

37 hf dan önce doğum

Konjenital anomalili bebek hikayesi

İkinci trimester testleri;

Açlık kan şekeri

50 g glukoz tolerans testi

Retinol binding protein (RBP-4)

100 g oral glukoz tolerans testi 0 saat

1 saat

2 saat

3 saat

<u>24-28. hafta testleri;</u>

Açlık kan şekeri:

50 g glukoz tolerans testi

Retinol binding protein (RBP-4)

100 g oral glukoz tolerans testi 0 saat

1 saat

2 saat

3 saat

Gebelik komplikasyonu:

Doğum Haftası:

Bebek doğum ağırlığı:

Apgar:

Yenidoğan ünitesine yatış: