

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GLUKOZ CHALLENGE TEST ÜZERİNE
MATERNAL AÇLIK SÜRESİ VE
OBESİTENİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet YAVUZ

SAMSUN - 1994

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD	10
BULGULAR	11
TARTIŞMA.....	14
SONUÇLAR.....	17
ÖZET	18
KAYNAKLAR.....	19

GİRİŞ VE AMAÇ

İkinci Uluslararası Gestasyonel Diabet Konferansında, gestasyonel diabet, mevcut gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan veya tesbit edilen değişik ağırlıktaki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlandı. Bu tanım, insülinin tedavide kullanılıp kullanılmamasına ve hastalığın gebelikten sonra devam edip etmemesine bağlı olmaksızın, bu konuyla ilgili klinisyenler tarafından geniş ölçüde kabul görmektedir.

Gebeliğin niçin gestasyonel diabetin oluşmasına sebep olduğu halen tam olarak bilinmemektedir (1). Bütün gebe kadınlarda glukoz toleransı bozulmakta, ancak bütün gebelerin %2-3'ünde bu bozulma gestasyonel diabet kriterlerini taşıyacak kadar büyük olmaktadır (2).

Gestasyonel diabetin tanısı; glukozürinin, ketoneminin ve ketonürinin bulunduğu, plazma glukoz düzeylerinin yüksek olduğu gebelerde kolaydır. Spektrumun diğer ucunda yer alan, diabetin minimal metabolik bozukluklara neden olduğu kadınlarda tanı koymak güçtür. Aile öykülerinde diabete sık rastlanan, iri bebek doğurmuş, persistan glukozürisi olan veya açıklanamayan fetal kayıpları bulunan kadınlarda karbonhidrat metabolizma bozukluklarına ve bunlara özgü metabolik göstergelere sık rastlanmaktadır (3).

Glukozüri, genellikle glukoz intoleransına bağlı hiperglisemiden çok normal gebeliğe bağlı renal glukoz eşliğindeki düşmeyi gösterir. Glukozüri saptanan gebelerde ileri tetkiklerin yapılması gerekir (3).

50 gr. 1-saatlik glukoz challenge test gestasyonel diabetin taranmasında bir test olarak Q'sullivan ve arkadaşları (1973) tarafından tanıtılmış, bundan sonra da bu test üzerine bir çok çalışma yapılmıştır (50).

Biz bu çalışmada 50 gr 1-saatlik glukoz challenge test üzerine maternal açlık süresinin, maternal obesitenin etkisini ve bu test sırasında plazma insülin cevabını inceleyeceğiz.

GENEL BİLGİLER

NORMAL GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Gebe kalındığında, kan glukoz düzeyleri değişmektedir. Başlıca değişiklik, açlık kan şekerindeki düşüştür; ayrıca bir öğün sonrası veya oral glukoz yüklemesinde glukoz değerlerinde yükseliş uzamaktadır. Açlık düzeylerindeki düşüşün sebebinin, uterusu sürekli glukoz aktarımı olduğu sanılmaktadır. Glukoz plasentadan, kolaylaştırılmış diffüzyonla geçer ve fetusun başlıca enerji kaynağını oluşturur. Glukoz tolerans eğrisinin yüksekliğinin uzaması, gastrointestinal yolun, düz kas gevşemesi yüzünden, boşalmasının gecikmesine bağlıdır. Genel metabolizma profiline bakıldığında, kan glukoz düzeyi yirminci gebelik haftasında en düşük noktaya inmekte ve hemoglobin A_{1c}, en düşük düzeyine yirmidördüncü gebelik haftasında gelmektedir (4).

İnsülin Salgılanması

Gebelikte olan diğer bir önemli değişim de, maternal pankreasın beta hücrelerinin hipertrofi gösterip, gebeliğin ileri dönemlerinde, iki-üç kat fazla insülin salgılamasıdır. Bu değişiklik, birinci trimesterin sonunda başlamakta ve miada yakın en üst düzeye erişmektedir. İnsülin, plasentadan geçmez. İnsülin düzeylerinin büyük değişimleriyle glukoz düzeylerinin küçük değişimleri karşılaştırıldığında, gebeliğin bir insülin rezistansı durumu olduğu ortaya çıkar (4).

Açık plazma insülini, hem normal gebe kadınlarda hem de normal kilodaki gestasyonel diabetiklerde postpartum dönemle karşılaştırıldığında geç gebelik döneminde hemen hemen bunun iki katı kadar yüksektir, ancak obez gestasyonel diabetiklerde çok daha yüksektir (2,5,6).

Gestasyonel diabetiklere yapılan bir oral challenge testini takiben, gebelikte postpartum dönemdekine göre, belirgin şekilde daha yüksek insülin seviyeleri elde

edilir (5,6). Bununla birlikte, gestasyonel diabetiklerde, pik plazma insülin yoğunlukları normal gebe kadınlardakine göre bir miktar daha geç ortaya çıkar (5).

İnsülin cevabı normal kadınlarda ve gestasyonel diabetiklerde hemen hemen aynı olmasına rağmen, her bir ünite glisemi uyarısı için insülin cevabı (yani insülinojenik indeks) normal kadınlarda gestasyonel diabetiklerdekinden belirgin şekilde daha yüksektir (5,6). İnsülinojenik indeks normal gebelerde gebelik sonunda %90, gestasyonel diabetiklerde %40 oranında artar. İntravenöz glukoz infüzyonunda insülin cevabı gestasyonel diabette post partum döneme göre üç kat fazla iken; normal gebelikle yaklaşık dört kat fazladır (7,8).

Proteinden zengin bir yemeğe olan insülin cevabı da normal ve gestasyonel diabetik gebelerde, gebeliğin son döneminde belirgin şekilde artmaktadır (9,10). Proteinden zengin benzer yiyeceklere karşı olan cevap da, post partum dönemle karşılaştırıldığında normal gebe kadınlarda gestasyonel diabetik gebelerdekine göre daha büyük artışlar bulunur (9,10). Aksine, plazma insülini normal gebe kadınlar ya da gestasyonel diabetli kadınlar tarafından lipid alınmasını takiben değişmemiştir (11).

Mevcut veriler bu yüzden, ağızdan lipid alınmasına beta hücreleri gebelikte ve post partum dönemde cevapsız kalırken glukoz ve aminoasitlere karşı beta hücre duyarlılığının gebelikte belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Ayrıca, normal kilodaki gestasyonel diabetik kadınların insülin salgılama kapasitesi de kontrol grubundaki normal gebelerde bulunandan daha düşüktür.

Gebelikte yüksek plazma insülin düzeylerinin morfolojik temeli şüphesiz belirgin bir beta hücre hipertrofisi ve hiperplazisidir (12,13). Bu morfolojik değişiklik biyolojik olarak neredeyse inaktif proinsülinin portal kana salınımına da yol açabilen bir hipersekresyon durumuna işaret etmektedir. Serumdaki proinsülinin mutlak yoğunluğu normal ve gestasyonel diabetik gebelerin son gebelik haftalarında artmıştır, ancak proinsülinin total insülin immüno reaktivitesindeki yüzdesi değişmemiştir (14). Aynı şekilde normal gebelerde ve gestasyonel diabetiklerde glukoz toleransındaki kantitatif olarak farklı bozulma bu hastaların serumundaki proinsülinin farklı oranları ile açıklanamaz (14).

İnsülin büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Ancak insan plasentası tarafından da metabolize edilebilir (17). Ancak insanlarda maternal insülinin plasenta tarafından ekstraksiyonu maternal insülin turn-overini ölçülebilir düzeyde etkilemediği gözükmemektedir (16). Gebelikte glukoz toleransında azalma bu yüzden insülinin parçalanma artışına bağlanamaz.

Glukagon salgılanma bozuklukları diabetik hastalarda iyi tanımlandığı için değişmiş glukagon salgısının gebeliğin diabet yapıcı etkisi ile ilişkili olup olmayacağı araştırılmıştır. Açlık plazma glukagon düzeyi normal gebeliklerin sonuna doğru ve gestasyonel diabetiklerin son gebelik günlerinde artmaktadır (5,6,17). Bununla birlikte açlık plazma insülin düzeylerindeki eş zamanlı artış daha büyüktür. Açlık molar insülin/glukagon oranı bu yüzden normal ve gestasyonel diabetik gebeliklerin sonuna doğru artmaktadır, bunun tersi bulgu diabetin karakteristik bir özelliğidir (5,17).

Gebelikte glukagon salgılanmasına ilişkin mevcut veriler, glukagon sekresyonundaki değişiklikler gestasyonel diabetin patogenezi ile alakalıdır hipotezini desteklemektedir.

Gebelikte insülin sekresyonu ve yıkımı ile ilgili mevcut veriler açıkça gebeliği insülin direnci olan bir durum olarak göstermektedir. Gebeliğin insüline direnci geliştirmesi ve ayrıca intravenöz insülin verilmesini takiben kan glukoz seviyelerinin azalmasıyla ve normal gebelerde glukoz kullanım oranlarında azalmayla da yansıtılmaktadır (18,19,20,21). Buchanan ve arkadaşları (1990) gebeliğin üçüncü trimesteri sırasında insülin direncini ve glukozu cevabını ölçmek için Bergman ve arkadaşlarının minimal model tekniğini kullanmışlar, insülin direncinin normal gebelerde ve gestasyonel diabetiklerde benzer şekilde yükseldiğini gözlemişlerdir. Her iki grup da benzer yaş ve ağırlıktaki gebe olmayan kadın grubuna göre yaklaşık üç kez daha fazla bir insülin direnci göstermişlerdir (21,22).

Bu sonuçlar normal ve gestasyonel diabetik gebelikte, plazma insülin düzeylerinin devamlı sabit bir şekilde artmasına rağmen oral glukoz toleransında tedrici bir azalma olduğunun bulunmasıyla uyumluluk göstermektedir (2,5,23).

Gebelikte insülin direncinin nedeni bilinmemektedir. Teorik olarak bu, insülin reseptör bağlanmasıdaki değişiklikler ve reseptör sonrası değişiklikler, veya her ikisinin kombinasyonu ile açıklanabilir (23).

Gestasyonel Diabet Teşhisi

Gebeliğin karbonhidrat metabolizması üzerine ölçülebilir bir etkisi olduğuna göre gebelikte diabet teşhisi spesifik bazı kriterlere ihtiyaç gösterir.

Diagnostik kriterler daha sonra diabet gelişme ihtimali, veya perinatal mortalite veya morbidite ihtimali olarak kabul edilebilir. Gestasyonel diabeti kesin bir pediktörden ziyade, gebeliğin istenmeyen sonuçları için bir risk faktörü olarak hesaba katmak daha pratiktir. Teşhis için bir standart oluşturmada ikinci bir yaklaşım; gestasyonel diabetin aşikar diabetin öncü bir formu olduğunu ve gestasyonel diabetli kadınlarda gelecek yıllar içinde aşikar diabet gelişme ihtimalinin oldukça yüksek olduğunu bilmektir. Üçüncü bir yaklaşım; basitçe gestasyonel diabeti gebelik dışı bir diabete benzetmek ve genellikle diabetin kabul edilen kriterlerini gebe kadınlar için uygulamaktır. Dördüncü yaklaşım; sadece, gebe bir kadın popülasyonuna standart bir glukoz challenge testi uygulamak ve anormalliğin istatistiksel bir tanımını kullanmaktır.

Diagnostik kriterlere sayısız yaklaşım olasılığına ilave olarak, bu teşhisi koymada challenge test için farklı bir çok form ve miktarda glukoz önerilmektedir. Bazı yazarlar oral challenge testin daha fizyolojik olduğunu ileri sürerken diğerleri bir intravenöz glukoz tolerans testinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. 50 gr.'lık oral glukoz ile yapılan challenge test Avrupa ve Avustralya'da daha standart iken, 100 gr.'lık oral glukoz tolerans testi ABD'de daha gözdedir (50).

Geleneksel ve en basit tarama testi anamnezdir. Hastaya gestasyonel diabet olmasını daha olası kılabilen risk faktörlerinin varlığına dair sorular sorulur. Örneğin diabet için kuvvetli bir aile anamnezine sahip olan veya daha önce makrozomik bebeğe sahip ya da bir ölü doğum anamnezi olan bireyler özel risk altında olarak düşünülecektir. Anamnezde en önemli risk faktörü daha önceki bir gebeliğinde gestasyonel diabetin olmasıdır, ki bu tekrarlayan gestasyonel diabet ihtimalini %38-66

arasında olduğunu gösterir (2,6). Maalesef bir tarama testi olarak anamnez alma yaklaşık olarak sadece %50 oranında bir hassasiyet sağlar (26,27,28,29).

50 gr. 1-saatlik Oral Glukoz Challenge Test

50 gr. 1-saatlik glukoz challenge test gestasyonel diabetin taranmasında bir test olarak Q'sullivan ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (28). Bu çalışmada negatif prediktif kesinlik %99.4, pozitif prediktif kesinlik %14 olarak bulunmuştur (50). Bu yüzden negatif bir test bireyin gestasyonel diabet olma şansının sadece %0.6 olduğu manasına gelir. 50 gr. 1-saatlik glukoz challenge test geniş bir biçimde çalışılmış ve Kuzey Amerika'da bakım standardı olarak kabul edilmiştir. Amerikan Diabet birliği tarafından (1986) tüm gebe kadınlara uygulanması tavsiye edilmiştir (50).

Ayrıca, açlık veya tokluk durumunun tarama testi işlevi üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Gestasyonel diabetli bireyler eğer aç iseler 50 gr. glukoz challenge testine daha canlı olarak cevap verirken normal bireylerin cevabı açlık ve tokluk durumlarında benzer bulunmuştur (30).

Tarama için en uygun gestasyonel yaş da ayrıca tartışma konusu olmaktadır. Amerikan Diabet Birliği yaklaşık olarak 24-28. gebelik haftalarında tarama yapılmasını önermektedir (50). Bu, genel ilke olarak gestasyonel diabetten sorumlu tutulan insülin direncinin, ikinci trimesterin sonuna doğru maksimuma ulaştığı varsayımı üzerine kuruludur ve eğer hastalık mevcutsa araya girmek için henüz bol zaman vardır. Jounavic ve Peterson (1985) tarama için en uygun zamanın 27-31. gestasyonel haftalar arası olduğunu öne sürmüşlerdir (50). Spesifik hasta grupları için gebeliğin daha sonraki bir döneminde test tekrarlanabilir.

Amerikan Diabet Birliği ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti tarafından tavsiye edilen glukoz tolerans testi eşik değerleri:

Açlık	:	5,3 mmol/L	(95 mg/dl)
1. Saat	:	10 mmol/L	(180 mg/dl)
2. Saat	:	8,7 mmol/L	(155 mg/dl)

3. Saat : 7,8 mmol/L (140 mg/dl)

olarak belirlenmiştir (50).

Başka bir challenge test 600 kcal.'lik karışık besin ile yapılan kahvaltı tolerans testidir. Birinci saat plazma glukoz eşik değeri 100 mg/dl. olması gereklidir (51).

Rastgele tam kan glukoz değerlerinin kullanımı güvenilir değildir. Araştırmacılar rastgele glukoz ölçümlerinin anamnestik risk faktörleri ile yapılan taramaya yardımcı olarak kullanılmasını tavsiye etmektedirler. Duyarlılığı oldukça azdır (31). Son yemeğin üzerinden iki saatten daha az zaman geçmişse eşik değer 109 mg/dl., iki saat ve daha fazla zaman geçmişse 100 mg/dl. olarak kabul edilmektedir (50).

Glikolize hemoglobin ölçümleri de gestasyonel diabet taranmasında fayda sağlayabilir. Ancak bir çok çalışma glikohemoglobin ölçümünün yeterli bir tarama testi için gerekli olan sensitivite ve spesifiteden yoksun olduğunu göstermiştir (32,33,34,35,36). Diğer taraftan başka bir grup 10-15. gebelik haftalarındaki %6,3'ün üzerinde glikolize hemoglobin değerlerinin daha sonra gestasyonel diabetik olanlar için %93 oranında sensitiv, %86 oranında spesifik olduğunu bulmuştur (37).

Gestasyonel Diabetik Hastaların Obstetrik Yönetimi

İnsülinin bulunmasından sonra maternal mortalite %50'den %2'ye inmiştir. Yine insülinin bulunmasından sonra perinatal mortalite %60'dan 1980'li yıllarda %3'e inmiştir (49).

Erken gebelikte diabet tesbit edilirse iyi glisemik kontrol ve ultrasonografi ile fetal canlılığın doğrulanması önemlidir.

Fetoplasental Fonksiyonun Kontrolü: Gündelik plazma serbest estriol düzeyleri yararlıdır, fakat yaygın olarak kullanılmamaktadır. Fetal kontraksiyon stres testi en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu teste gebeliğin otuzikinci haftasında başlanır. Tehlike gösteren geç deselerasyonlar araştırılır. Nonstress test, kontraksiyon stres test kadar duyarlı değildir. Nonstress test haftada bir kez yerine birkaç kez yapılarak duyarlılığı artırılabilir (49).

Yüksek riskli gebelerde haftalık reaktif NST ile takibin yapıldığı bir çalışmada ölü doğum 1,5/1000 görülmüştür. Başka bir çalışmada bir haftalık reaktif NST ile takip edilen 49 gebeden 23 ölü doğum bildirilmiştir (39).

Biofizik Profil: Manning ve arkadaşları 1981’de biofizik profili tarif etmişlerdir. Bu profil fetal iyiliği fetal hareketlerin, tonusun, göğüs duvarı hareketlerinin, amniotik sıvı volümünün ultrasonik ölçümü ve NST’nin kombinasyonundan oluşur.

Amnio Sentez: diabetik gebelerin çocuklarının en büyük neonatal risklerinden biri respiratuar distres sendromudur. Bu, maternal diabetin pulmoner surfactan sisteminin matürasyonunu geciktirmesine bağlıdır. Surfactan, alveol -hava yüzeyindeki yüzey gerilim basıncını azaltarak oksijen ve karbondioksit değişimini mümkün kılan bir lipoprtein kompleksidir. Surfactanın major componentleri fosfatidilkolin ve fosfatidilgliseroldür. Maternal gliseminin yükselmesine bağlı oluşan fetal hiperinsülineminin fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol- sentezini bozduğu sanılmaktadır. Sonuçta fonksiyonel akciğer maturasyonu bozulur ve hyalin membran hastalığı ortaya çıkar (49). Akciğer maturasyonunu araştırmak için amniotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranı bakılır. Ayrıca amniotik sıvıdaki fosfatidil gliserol mevcudiyeti düşük RDS riskinin bir göstergesidir.

Birçok yazar, otuzsekizinci gebelik haftasından önce elektif doğum planlanmışsa amniotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranı ve fosfatidil gliserol bakılmasını önermektedir (40,41).

Diabete bağlı ayrıca fetal makrozomi olabilir. Fetal büyüme bozukluklarının en güvenilir teşhisi ultrasonografi ile tesbit edilir. Fetal abdominal çevrede otuzikinci gebelik haftasından sonra 1,2 cm. artış, %84 makrozomi tanısı koydurur (42). Bu aşırı doğum kilosu, bazı problemlere yol açar. Birincisi iri bebeğin vaginal doğumunda, doğum travması, özellikle omuz distosisi oluşabilir. Bu tür vakalarda kalıcı brakial pleksus zedelenmelerine sık rastlanır.

Prenatal dönemde annenin glukozu yakından takip edilirse fetal makrozomi önlenabilir. Vaginal doğumdan, makrozominin saptanması halinde vazgeçilir. Sezaryen doğumu endikedir.

Ayrıca yenidoğanda neonatal hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilir.

Neonatal sarılığa normal bebekte olduğundan fazla rastlanır.

Maternal Problemler: Gestasyonel diabetes mellitusta, gebenin en sık karşılaştığı problemler şunlardır:

- Hipoglisemi
- Hiperglisemi
- Üriner sistem enfeksiyonu
- Hipertansiyon
- Hidramnios
- Retinopati

Doğumun Planlanması: Hipertansiyon veya fetal büyüme anormalliği gibi obstetrik komplikasyonların yokluğunda, glisemi düzeyi de normale, gebelik terme ulaşmaya ve spontan doğum başlaymaya kadar beklenir. Ağır gestasyonel diabet mevcutsa gebe olmayan diabetikler gibi tedavi edilir (50).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine müracaat eden 26-30. gestasyonel hafta arasındaki 104 gebeye uygulandı. Gebeler gestasyonel diabetes için rutin 50 gr.'lık glukoz taraması yapılacak olan, normal olduğu düşünülen hastalardı. Hastalar açlık durumları dikkate alınmaksızın kaydedildi.

Hastalara son yemeklerini yedikten veya su dışında sıvıları içtikten sonra tarama aralığına kadar kaç saat geçtiği açlık zamanını tespit etmek için soruldu. Bu değer çalışma için açlık süresi olarak kullanıldı. Bütün testler sabah saatlerinde tamamlandı. 50 gr.'lık glukoz doğrudan gözlem altında 5 dk. içinde tüketildi ve hastaya daha sonraki 1 saat içinde yemek yememesi, sıvı içmemesi, sigara içmemesi ve egzersiz yapmaması söylendi. Glukozun tüketilmesinden 1 saat sonra bir venöz kan numunesi alındı. Bu örnekten plazma glukoz ve serum insülin düzeyi tayini yapıldı. Plazma glukoz ölçümü üniversitemiz merkez laboratuvarında standart otomatik glukoz oksidaz tekniği ile, serum insülin yoğunlukları radyo immunoassay prosedürü ile ölçüldü.

Vücut kitlesi indeksi; boyun (metre cinsinden) karesi ile bölünmüş ağırlık (kilogram cinsinden) olarak hesaplandı. Hastalar eğer vücut kitlesi indeksi ≥ 27 ise obez olarak düşünüldü. Bir hastanın glukoz taraması eğer değer <140 mg/dl ise normal olarak, eğer değer daha büyükse anormal olarak kabul edildi ve hasta çalışma dışı bırakılarak oral glukoz tolerans testine geçildi.

Çalışmada elde edilen sonuçlar arasındaki ilişki korelasyon regresyon analizi, student-t testi, iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ve varyans analizi ile değerlendirildi (47,48).

BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine müracaat eden 104 gebe bu çalışmaya dahil edildi. Glukoz tarama değeri <140 mg/dl olan hastalar incelendi.

Bütün deneklerin açlık sürelerinin saatlik gruplamaları için varyans analizi aracılığıyla incelenmesi insülin ve insülin/glukoz indeks düzeyleri için anlamlı farklılıklar verdi, ancak plazma glukoz değerleri için anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Saatlik açlık intervallerinin varyans analizi

Açlık Süresi (saat)	N	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (µü/ml)	I/G İndex
0-1	11	105,18 ± 3,92	39,99 ± 7,43	0,38 ± 0,07
1-2	18	105,72 ± 4,88	39,17 ± 3,80	0,36 ± 0,03
2-3	25	101,20 ± 3,13	37,04 ± 2,93	0,37 ± 0,03
>3	50	105,02 ± 2,88	53,5 ± 4,18	0,48 ± 0,03
		(F=0,29)	(F=3,25)	(F=2,81)
		(p>0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)

Bir saat sonraki ortalama insülin cevabı değerleri arasındaki karşılaştırma açlık süresi 0 ile 1, 1 ile 2, ve 2 ile 3. saatler arasında ve 3 saatin üzerindeki intervallerde olan hastalarda anlamlı derecede daha büyük değerler verdi. Açlık intervalı 0 ile 1, 1 ile 2, veya 2 ile 3 saatleri arasında olan bireylerde hiç bir farklılık vermedi. Bu yüzden, analizin amacı için hastalar:

- 1) Tok grup: Açlık süresi 1-3 saat arasında olan hastalar,
- 2) Aç grup: Açlık süresi ≥ 3 saat olan hastalar

olmak üzere iki grupta incelendi.

Tablo 2’de gösterildiği gibi, gruplar arasında, yani testin ilk 3 saati içinde yemek yiyen tok grup ile taramadan önceki 3 saaten daha önce yemek yiyen aç grup arasında, anlamlı hiç bir demografik farklılık yoktur. Bütün hastalar rutin obstetrik kliniğindendi

ve yaş, parite, gestasyonel yaş, obesite insidansı ve plazma glukoz düzeyi açısından benzerdir.

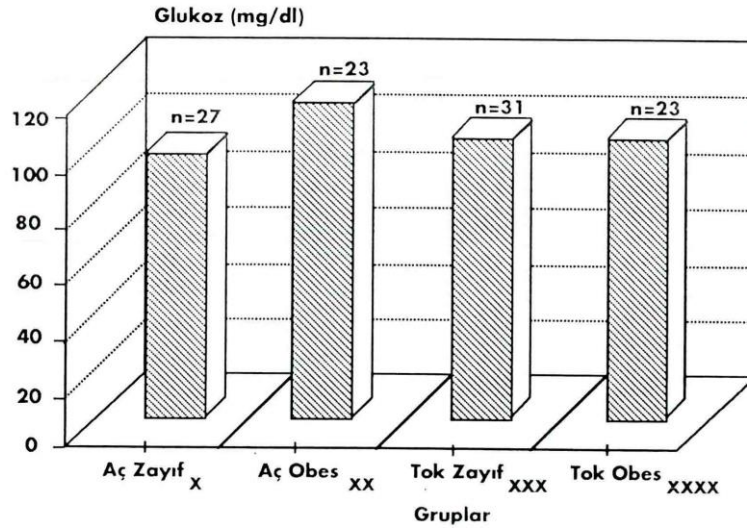
Tablo 2: Aç ve tok grubun hasta karakteristikleri ve etkileri

	TOK	AÇ	P değeri
Yaş	27.81 ± 0.60	27.90 ± 0.75	>0.05
Primipar (%)	28.0	36.0	>0.05
Multipar (%)	72.0	64.0	>0.05
Gestasyonel yaş	28.00 ± 0.23	27.84 ± 0.21	>0.05
Glukoz	103.52 ± 2.30	105.02 ± 2.88	>0.05
İnsülin	42.61 ± 3.28	53.05 ± 4.18	>0.05
İnsülin/Glukoz index	0.40 ± 0.03	0.03	>0.05
Vücut kitlesi indeksi	27.01 ± 0.69	27.57 ± 0.40	>0.05

Dikkate değer bir şekilde aç obez grupta (<3 saatten önce yemek yiyenler) hem insülin düzeyi hem de insülin/glukoz indeksi belirgin bir şekilde yüksekti (Şekil 2-3).

Obezitenin insülin direnci üzerine bir etkisi olduğu gösterilmiş olduğundan, obezitenin glukoz ve insülin cevabına olan etkisi analiz edildi. Aç kalma süresi >3 saat olduğu zaman glukoz cevabı aç obez hastalar için daha yüksekti (Şekil 1). Obez hastalardaki insülin cevabı obez olmayan kadınlardan daha büyüktü (Şekil 2).

Şekil 1: Açlık intervali ve obezitenin glukoz cevabı üzerine etkisi



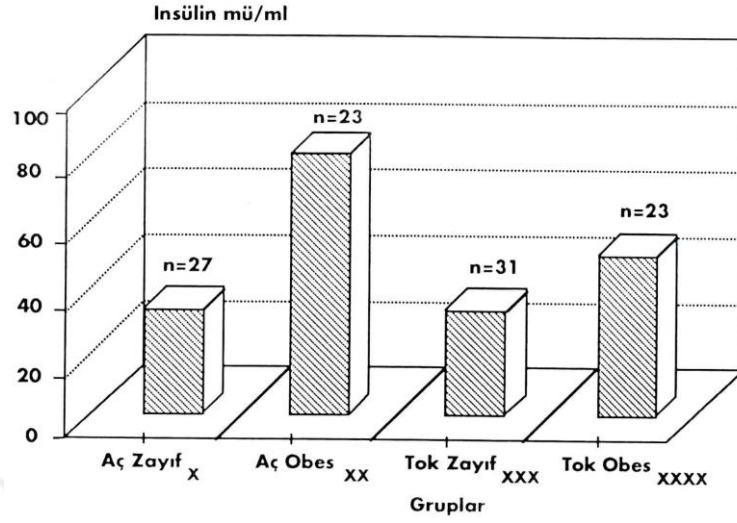
(X) Aç-zayıf : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XX) Aç-obez : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

(XXX) Tok-zayıf : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XXXX) Tok-obez : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

Şekil 2: Açlık intervali ve obezitenin insülin cevabı üzerine etkisi



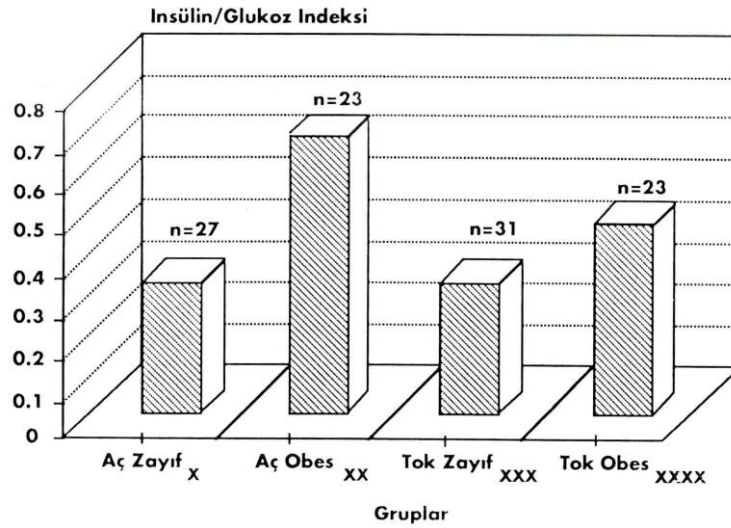
(X) Aç-zayıf : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XX) Aç-obez : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

(XXX) Tok-zayıf : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XXXX) Tok-obez : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

Şekil 3: Açlık intervali ve obezitenin insülin/glukoz indeks üzerine etkisi



(X) Aç-zayıf : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XX) Aç-obez : Açlık intervali ≥ 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

(XXX) Tok-zayıf : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi < 27

(XXXX) Tok-obez : Açlık intervali < 3 saat ve vücut kitlesi indeksi ≥ 27

TARTIŞMA

Bir tarama testi, bir hastalık için risk altında olan bireyleri emniyetli, ucuz ve uygun bir şekilde güvenle belirleyebilmelidir.

Bu çalışmadaki anahtar bulgular açlık süresinin bir glukoz challenge testi sırasındaki insülin cevabını etkileyebileceği ve anne kilosunun aşırılığının bu etkiyi daha da modüle edebileceği kavramını desteklemektedir. Üç saate kadar aç kalma süresi çalışmamızda kritik bir zaman aralığı olarak bulundu (Tablo 1).

Açlık intervali 3 saatin altında olan grupta, yani 0-1, 1-2, 2-3 saat açlık intervali olanlar arasında glukoz cevabı ve insülin cevabı ile açlık süresi arasındaki ilişki varyans analizi ile incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Aç kalma süresi 3 saati geçtiğinde yine glukoz cevabı ile açlık süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Ancak insülin cevabı ve insülin/glukoz indeksi, açlık süresi 3 saati aşanlarda belirgin bir biçimde artmış bulundu.

Donald R. Coustan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 50 gebe üzerinde 50 gr. glukoz challenge test uygulanmış ve açlık süresinin test sonucuna etkisiz olduğu bildirilmiştir (30).

Testin uygulanmasında açlık süresinin önemsizliği, hasta gebeliğin uygun döneminde ise hemen uygulanabilirliğini sağlamaktadır.

Kuhl ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada, açlık durumunda insülin cevabı artmış bulunmuş, buna mukabil glukoz konsantrasyonlarında farklılık saptanmamıştır (2).

Bu iki ayrı grubun yapmış oldukları çalışmalarda; gebelerin obezite durumları dikkate alınmamıştır. bizim yapmış olduğumuz çalışmada aç obez grupta insülin cevabı belirgin olarak artmış bulunmuştur. Zayıf aç grupta 50 gr. glukoz challenge testi sırasında insülin cevabında artma tesbit edilmemiştir.

Coustan ve arkadaşları 600 kcal'lık standart bir yemekten 1 saat sonra 50 gr. glukoz challenge test uygulandığı zaman anlamlı ölçüde daha düşük bir plazma glukoz tarama değeri buldular ve bu sadece gestasyonel diabeti olduğu bilinen bireylerde doğrudur. Onlar bu düşük değerin açlık durumuna göre tokluk durumunda daha fazla olduğunu, çünkü yemek yemenin normal insülin direncini azalttığını varsaydılar (30).

Nuttal ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada; tedavi edilmemiş gebe olmayan diabetli bireylere karışık glukoz ve proteinli yiyecekler verildiğinde protein içeriği yükseldikçe glukoz düzeyinde herhangi bir artış olmaksızın insülin cevabının daha büyük olduğu rapor edilmiştir (43).

Nuttal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki protein içerikli yemekten sonra bulunan artmış insülin cevabı bulgusu (43) Coustan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki düşük glukoz seviyelerini (30) ve bizim çalışmamızda neden açlık ve tokluk durumunda glukoz cevabında bir değişiklik olmadığını açıklamaya yardımcıdır. Yani yemek içindeki proteine bağlı artan insülin salınımı kan glukozunun yükselmesini önlemektedir.

Cheney ve arkadaşları 400 kcal'lık standart bir karışık yemekten sonra gestasyonel diabetli obez ve non-obez kadınlarda yaptıkları çalışmada gestasyonel diabetli obez hastalarda glukoz ve insülin düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığını, normal deneklerle karşılaştırıldığı zaman gestasyonel diabetli zayıf kadınlarda insülin düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Gestasyonel diabetli zayıf hastalarda insülin eksikliği varken gestasyonel diabetli obez hastalarda yüksek insülin direnci olduğu sonucuna varmışlardır (44). Catalano ve arkadaşları gestasyonel diabetli obez hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada insülin direncinin doğumdan sonra bile mevcut olduğunu rapor etmişlerdir (45).

Bizim çalışmamızdaki obez normal hastalarda 50 gr. glukoz challenge testi sırasında bulunun artmış insülin seviyeleri ve insülin direncinin bir göstergesi olan insülin/glukoz indeksi değerinin yükselmiş olması Cheney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Gebelikte zaten var olan insülin rezistansı obesite ile daha da belirgin hale gelmektedir.

Bu bulguyu doğrulamak için, gebelikte insülin tolerans testi yapılarak, miadındaki bir kadına enjekte edilen bir doz insülinin, gebelik öncesi veya sonrası aynı doz/kilo enjeksiyonuna kıyasla, glukoz düzeyinde çok daha az bir düşüşe yol açtığı görülür. Gebeliğin bu fizyolojik insülin rezistansı, plansentanın, progesteron ve estrojen yapımı, kortizol dinamiğini değiştirmesi, insülini insülinaz ile indirgemesi ve prolaktin ile plasental laktojen üretimi gibi karmaşık metabolik fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu değişimler, doku insülin reseptörlerini pek etkilemediklerinden, rezistans, bir reseptör sonrası özellikten kaynaklanmaktadır (4,44,45).

Birçok araştırmacı, birey obez olduğu zaman insülin duyarlılığının azaldığını göstermiştir. Obezite ile insülin reseptör sayısının azaldığı, zayıflama ile bu reseptör sayısını tekrar arttığı yayınlanmıştır (53).

Ryan ve arkadaşları diabetik olmayan gebe kadınların gebe olmayanlara göre daha yüksek insülin direncine sahip olduğunu ve gestasyonel dönemde diabetik olan kadınların daha da büyük dirence sahip olduğunu yayınlamışlardır (46,52).

Bu bulgular da çalışmamızdaki obes hastalarda bulduğumuz yüksek insülin ve insülin/glukoz indeks değerleriyle uyumludur.

SONUÇLAR

Açlık süresinin ve obezitenin 50 gr-1 saatlik glukoz challenge test sırasında plazma glukoz ve serum insülin seviyelerine etkisini incelemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada şu sonuçları bulduk.

1. Açlık süresinin 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge testi sonucuna etkisi yoktur ($p>0,05$).
2. Testten önceki açlık süresi ≥ 3 saat ise insülin cevabı yüksek bulunmuştur.
3. Testten önceki açlık süresi ≥ 3 saat ise glukoz düzeyine göre ayarlanmış insülin düzeyini yansıtan insülin/glukoz değeri etkilenmiştir.
4. Aç grupta obezite 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge test sırasında glukoz cevabını etkilemiştir.
5. Aç grupta obezite 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge test sırasında insülin cevabını artırmıştır.
6. Glukoz düzeyine göre düzeltilmiş insülin seviyesini yansıtan insülin/glukoz index obezite ile etkilenmiş bulundu.

Sonuç olarak, 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge test sonucu açlık süresinden etkilenmemektedir. Bu da testin uygulanmasında büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

Ayrıca obezite, gebeliğin diabetojen etkisini daha da artırmakta, glukoz seviyesi regülasyonu için insülin ihtiyacı artmaktadır diyebiliriz.

ÖZET

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğinde izlenmekte olan 26-30 gestasyonel hafta arasındaki 104 gebeye 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge testi uygulandı. Hastalara en son yedikleri yemeğin üzerinden kaç saat geçtiği soruldu ve bu süre açlık süreleri olarak kaydedildi. Bu sürenin <3 saat olması durumunda hastalar tok gruba, ≥ 3 saat olması durumunda aç gruba dahil edildi. Obezite ölçüsü olarak vücut kitlesi indeksi kullanıldı. Vücut kitlesi indeksi; vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesiyle bulundu. Vücut kitlesi ≥ 27 ise obez <27 ise obez olmayan gruba sokuldu.

Açlık süresinin 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge testi sonucuna, yani plazma glukoz değerine, etkisiz olduğu görüldü ($p>0,05$).

Testin uygulanmasından 1 saat sonraki insülin cevabı aç grupta anlamlı şekilde yükselmiş bulundu ($p<0,05$).

Obez grupta 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge testi sonucunda glukoz cevabı zayıf gruba göre anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Ancak obez grupta testten 1 saat sonraki insülin cevabı zayıf gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Bu bulgular ışığında 50 gr - 1 saatlik glukoz challenge test uygulanması için hastanın aç kalmasının gereksiz olduğu, gebeliğin diabetogen etkisinin obezite ile daha da arttığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Andersen O, Kühl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy *European Journal of Clinical Investigation* 18: 575-581, 1988.
2. Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. I. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinologica* 79: 709-719, 1975.
3. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant FN. Medical and Surgical illnesses During Pregnancy and the Puerperium. In: Williams Obstetrics. 17 th. ed. prentice/Hall international, inc., Englewood cliffs 1985, pp.561-641.
4. Spellacy WN. Diabetes Mellitus and Pregnancy in Scott JR, Disaia PJ, Hammond JB; Spellarcy WN (eds); Danforth's obstetrics and Gynecology, ch22, 6 th ed. J.B. Lippincott company Philadelphia 1990, pp.403-411.
5. Kühl C, Holst JJ. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ration in gestational diabetes. *Diabetes* 25: 16-23, 1976.
6. Harnes PJ, Kühl C, Lauritsen KB. Gastrointestinal insulintropic hormones in normal and gestational-diabetic pregnancy. Response to oral glucose. *Diabetes* 30: 504-509, 1981.
7. Hornnes PJ, Kühl C. Endocrine pancreatic sensitivity to glucose in women with gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 62: 305-308, 1983.
8. Hornnes PJ, Kühl C. Plasma insulin and glucagon responses to isoglycemic stimulation in normal pregnancy and postpartum. *Obstetrics and Gynecology* 55: 425-427, 1980.

9. Hornnes PJ, Kühl C. Endocrine pancreatic sensitivity to glucose in women normal pregnancy: response to a protein rich meal. *European Journal of Clinical Investigation* 11: 345-349, 1983.
10. Hornnes PJ, Kühl C, Lauritsen (KB) Gastro-enteropancreatic hormones in gestational diabetes: response to a protein rich meal. *Hormone and Metabolic Research* 14: 335-338, 1982.
11. Hornnes PJ, Kühl C, Krarup T. Gastro-enteropancreatic hormones in normal and gestational diabetic pregnancy: response to oral lipid. *Metabolism: Clinical and Experimental* 33: 304-308, 1984.
12. Van Assche FA. Quantitative morphologic and histoenzymatic study of the endocrine pancreas in nonpregnant and pregnant rats. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 118: 39-41, 1974.
13. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 85: 818-820, 1978.
14. Kühl C. Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia* 12: 295-300, 1976.
15. Posner BI. Insulin metabolizing enzyme activities in human placental tissue. *Diabetes* 22: 252-560, 1973.
16. Kühl C, Hornnes PJ, Faber OK. Hepatic insulin extraction in human pregnancy. *Hormone and Metabolic Research* 13: 71-72, 1981.
17. Kühl C, Hornnes P, Klebe JG. Effect of pregnancy on the glucagon response to protein ingestion. *Hormone and Metabolic Research* 9: 206-209, 1977.
18. Burt RL, Davidson IWF. Insulin half-life and utilization in normal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 43: 161-170, 1974.

19. Bellmann O, Hartmann E. Influence of pregnancy on the kinetics of insulin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 122: 829-833, 1975.
20. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique, *Diabetes* 34: 380-389, 1985.
21. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 162: 1008-1014, 1990.
22. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews* 6: 45-86, 1985.
23. Buch I, Hornnes PJ, Kühl C. Glucose tolerance in early pregnancy. *Acta Endocrinologica* 112: 263-266, 1986.
24. Pedersen O. Studies of insulin receptor binding and insulin action in humans. *Danish Medical Bulletin* 31: 1-32, 1984.
25. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 160: 1324-1331, 1989.
26. O'Sullivan JB; Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 116: 895-900, 1973.
27. Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M. Clinical experience with a screening program for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 141: 491-494, 1981.
28. Marquette GP, Klein VR, Nebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *American Journal of Perinatology* 2: 7-9, 1985.

29. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA: Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstetrics and Gynecology* 73: 557-561, 1989.
30. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W. Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test be administered in the fasting or fed state? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 154: 1031-1035, 1986.
31. Jowett NI, Samanta AK, Burden AC: Screening for diabetes in pregnancy: is a random blood glucose enough? *Diabetic Medicine* 4: 160-163, 1987.
32. O'Shaughnessy R, Russ J, Zuspan FP. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 135: 783-790, 1979.
33. Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG. Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 144: 774-777, 1982.
34. Artal R, Mosley GM, Dorey FJ. Glycohemoglobin as a screening test for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 148: 412-414, 1984.
35. MvFarland KF, Murtiashaw M, Baynes JW. Clinical value of glycosylated serum protein and glycosylated hemoglobin levels in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 64: 516-518, 1984.
36. Cousins L, Dattel B, Hollingsworth D, Hulbert D, Zettner A. Screening for common approach. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 153: 381-385, 1985.
37. Morris MA; Grandis AS, Litton J. Glycosylated hemoglobin: a sensitive indicator of gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 68: 357-361, 1986.
38. Oats JN, Chew FTK, Ratten VJ. Antepartum cardiotocography-an audit. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 27: 82-86, 1987.

39. Landon MB, Gable SG. Antepartum fetal surveillance and delivery timing in diabetic pregnancies. *Clinical Diabetes* 8: 34-46, 1990.
40. Kulovich MV, Gluck L. The lung profile. II. Complicated pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 135: 64-70, 1979.
41. Gable SG. Management of diabetes mellitus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 153: 824-828, 1985.
42. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 160: 115-121, 1988.
43. Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Bilington C, Krezowdki P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. *Diabetes Care* 7: 465-70, 1984.
44. Cheney C, Shragg P, Hollingsworth D. Demonstration of heterogeneity in gestational diabetes by a 400-kcal breakfast meal tolerance tests. *Obstet Gynecol* 65: 17-23, 1985.
45. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1155: 1255-62, 1986.
46. Ryan E, Brower E, O'Sullivan M, Skyler J. Insulin resistance in pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*, 34: 380, 1985.
47. Özdamar K, Biyoistatistik. İstanbul: Bilim ve Teknik Yayınevi, s.276-314, 1985.
48. Sümbüloğlu K. Biyoistatistik. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, s.150-166, 1989.
49. Oats JN, obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy in *Balliere's clinical obstetrics and Gynaecology* 5: 395-408, 1991.

50. Coustan DR, screening and diagnosis of gestational diabetes in *Balliere's clinical obstetrics and Gynaecology* 5: 293-309, 1991.
51. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Maternal age and screening for gestational diabetes: A Population-Based study *Obstet. Gynecol* 73: 557, 1989.
52. Berkus MD, Stern MP, Mitchell BD. Does fasting interval affect the glucose challenge test? *Am. J. Obstet. Gynecol* 163: 1812-7, 1990.
53. Bray GA. Obesity: An Endocrin Perspective In: DeGroot JE. (Eds.) *Endocrinology*, WB. Saunders Co. 1989, p.2321-2322.

