

GESTASYONEL DİYABET VE İLİŞKİLİ DURUMLARIN TANISINDA PREANALİTİK EVRE



Dr. Esra FIRAT OĞUZ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

TBD-BD Preanalitik Evre Sempozyumu
18 Eylül 2024
ODTÜ Vişnelik

Gestasyonel Diyabet

- ❖ Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk olarak gebelik sırasında belirlenen glukoz intoleransı ile tanımlanır.
- ❖ Gestasyonel diyabet, dünya çapında milyonlarca kadının sağlığını bozan, gebelikte sık görülen kronik bir hastalıktır.
- ❖ İlk kez gebelikte -2. veya 3. trimesterde- ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi, «**Gebelik Diyabeti**» veya «**Gestasyonel Diabetes Mellitus**» olarak adlandırılırken;
- ❖ Tip 1 veya Tip 2 diyabetli bir kadında gebelik hali, «**Gebelikte Diyabet**», «**Gebelikte Aşık Diyabet**», «**Pregestasyonel Diyabet**» veya «**Pregestasyonel Diabetes Mellitus**»(PGDM) olarak tanımlanır



Tarihçe



- ❖ Gebelikte başlayan diyabet ilk olarak 1824'te Almanya'da tanımlanmıştır.
- ❖ 1926 yılında Lambie gebelikte diyabetin ilk belirtilerinin gebeliğin 5. veya 6. ayında ortaya çıktığını saptamıştır.
- ❖ 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından resmen tanınan gebelik diyabeti, ilk olarak gebelik sırasında tespit edilen hiperglisemi olarak tanımlanmıştır.
- ❖ 1979, 1984 ve 1990 yıllarındaki GDM Uluslararası Çalıştaylarda
 - ❖ Gebelik diyabetinin taraması için bir modelin ortaya çıkması ve taramanın 24 ila 28. gebelik haftaları arasında yapılması gerektiği
 - ❖ Tüm gebelerin son öğün saatinden veya günün saatinden bağımsız olarak 50 g oral glukoz yükleme testi ile glukoz intoleransı açısından taraması gerektiği ve teşhis amaçlı olarak 100 g OGTT'nin kullanılması gerektiği
 - ❖ GDM geliştirme riski yüksek kadınları taramak için 75 g 2 saatlik OGTT'nin kullanılması gerektiği konusunda gündeme gelmiştir.
- ❖ 2008 yılında yapılan Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) Çalışması, OGTT'de üç glukoz değerinin (açlık, glukoz yüklenmesinden 1. saat ve 2. saat) bulunmasının önemini ele almıştır.

❖ Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2021 yılında yayınlanan Diyabet Atlası'ndaki verilere göre;

- doğum yapan 20-49 yaş arası 126.4 milyon kadının %16.7'sinde diyabet bulunmaktadır.
- metaanalizde dünya genelinde GDM'nin prevalansını %14 olarak bildirmiştir.

❖ Dünya çapında obezitenin epidemik seviyelere ulaşmasıyla birlikte, gebelik diyabeti teşhisi konulan gebe kadınların sayısı artmaktadır ve bu kadınlarda bir dizi gebelik komplikasyonu riskini artmaktadır.



Gestasyonel Diabetes Mellitusun Riskleri

- ❖ 2008'de Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışması büyük bir çok uluslu kohort toplamıştır ve hiperglisemiyle ilişkili olumsuz sonuçların risklerini açıklamıştır. Çalışmanın bulguları, maternal hipergliseminin prematüre doğum, sezaryen doğum, gebelik yaşına göre büyük doğan bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, yenidoğan hipoglisemisi ve hiperbilirubinemi riskini bağımsız olarak artırdığını göstermiştir

GDMli Gebe	Fetüs	Yenidoğan	Çocuk, Geç adolesan
Hipertansiyon Preeklampsi Spontan abortus Operatif doğum Postpartum kanama Enfeksiyonlar Kalıcı diyabet	Konjenital anomaliler Makrozomi Doğum travması Omuz distosisi Preterm doğum Perinatal mortalite	Hipoglisemi Hiperbilirubinemi Hipokalsemi Respiratuvar distres sendromu(RDS) Polisitemi	Obezite Glukoz intoleransı Diyabet

- ❖ GDM tanısı sadece gebelik ve doğumla ilgili kısa vadeli olumsuz sonuçlar için değil, aynı zamanda T2DM gelişimi, obezite, metabolik, kardiyovasküler, nörolojik ve psikiyatrik sorunlar gibi hem anneyi hem de çocuğu etkileyen uzun vadeli sonuçlar için de önemlidir.
- ❖ GDM taramasının temel amacı GDM vakalarının belirlenmesi ve böylece erken yaşam tarzı müdahalelerinin ve tedavisinin kolaylaştırılmasıdır.
- ❖ Randomize klinik çalışmalar, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik müdahaleler yoluyla GDM tedavisinin olumsuz perinatal sonuçlarda azalmaya yol açtığını göstermiştir.



Gestasyonel Diabetes Mellitus

- ❖ Dünya genelinde gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir.
- ❖ GDM tanı ve tarama testlerinin kullanımı ve glukoz eşik değerleri konusunda ortak görüş sağlanamamıştır.
- ❖ Tek basamaklı tanı yaklaşımı ile uygulamalar arttıkça çalışmalarda perinatal sonuçların olumlu olduğu, gebelik sonuçlarındaki iyileşmenin aslında 'maliyet-etkin' bulunduğu belirtilmektedir.



❖ Öte yandan tek basamaklı yaklaşımın GDM tanısı olan gebe sayısını artıracığı; bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceği ileri sürülmektedir.

❖ İki aşamalı yaklaşıma göre tek aşamalı yaklaşımla daha fazla gestasyonel diyabet tanısı konmasına rağmen, perinatal ve maternal komplikasyonlarla ilgili birincil sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



❖ Ülkemizde bölge, kurum ve hekim tercihlerine göre değişmekle birlikte her iki yaklaşım da kullanılmaktadır. Kadın doğum uzmanlarının ve çoğu endokrinologların daha çok benimsediği iki aşamalı tanı yaklaşımıdır. Çünkü bu yöntemdeki 50 g glukozlu tarama basamağı, kolay uygulanabilir ve gebelerin önemli bir kısmında yeterli bilgi sağlamaktadır.



Gestasyonel Diabetes Mellitus Tarama ve Tanı Kriterleri

Table 1 – Most commonly used guidelines for the diagnosis of GDM.

Organization	Fasting plasma glucose	Glucose challenge	1-h plasma glucose	2-h plasma glucose	3-h plasma glucose
WHO 1999 [3] ^a	≥7.0	75 g OGTT	Not required	≥7.8	Not required
American Congress of Obstetricians and Gynecologists [21] ^b	≥5.3	100 g OGTT	≥10.0	≥8.6	≥7.8
Canadian Diabetes Association [22] ^c	≥5.3	75 g OGTT	≥10.6	≥8.9	Not required
IADPSG [19] ^d	≥5.1	75 g OGTT	≥10.0	≥8.5	Not required

^a One value is sufficient for diagnosis.

^b Two or more values are required for diagnosis.

^c Two or more values required for diagnosis.

^d One value is sufficient for diagnosis.

Table 2.7—Screening for and diagnosis of GDM

One-step strategy

Perform a 75-g OGTT, with plasma glucose measurement when an individual is fasting and at 1 and 2 h, at 24–28 weeks of gestation in individuals not previously diagnosed with diabetes. The OGTT should be performed in the morning after an overnight fast of at least 8 h. The diagnosis of GDM is made when any of the following plasma glucose values are met or exceeded:

- Fasting: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Two-step strategy

Step 1: Perform a 50-g GLT (nonfasting), with plasma glucose measurement at 1 h, at 24–28 weeks of gestation in individuals not previously diagnosed with diabetes. If the plasma glucose level measured 1 h after the load is ≥130, 135, or 140 mg/dL (7.2, 7.5, or 7.8 mmol/L, respectively),* proceed to a 100-g OGTT.

Step 2: The 100-g OGTT should be performed when the individual is fasting. The diagnosis of GDM is made when at least two of the following four plasma glucose levels (measured fasting and at 1, 2, and 3 h during OGTT) are met or exceeded (Carpenter-Coustan criteria [226]):

- Fasting: 95 mg/dL (5.3 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 155 mg/dL (8.6 mmol/L)
- 3 h: 140 mg/dL (7.8 mmol/L)

GDM, gestational diabetes mellitus; GLT, glucose load test; OGTT, oral glucose tolerance test. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends any of the commonly used thresholds of 130, 135, or 140 mg/dL for the 1-h 50-g GLT (222). †ACOG notes that one elevated value can be used for diagnosis (222).

Gestasyonel Diabetes Mellitusun Tarama ve Tanı Kriterleri

TABLO 1.3: Gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri*

		APG	1.sa. PG	2.sa. PG	3.sa. PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu tarama testi	-	≥140 mg/dL	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95 mg/dL	≥180 mg/dL	≥155 mg/dL	≥140 mg/dL
Tek aşamalı test					
IADPSG ve EAPM kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92 mg/dL	≥180 mg/dL	≥153 mg/dL	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz ile ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, EAPM: Avrupa Perinatal Tıp Birliği, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.sa. PG, 2.sa. PG, 3.sa. PG: 1., 2., 3. sa. plazma glukozu.

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

1) 50 g glukozlu tarama testi: Gün içinde rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥140 mg/dL ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir test olan OGTT yapılması gerekir.

Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dL ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir.

2) 100 g glukoz ile OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. En az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: Bu testte sabah aç karnına bazal değer için kan alınıp 75 g glukoz içirildikten sonra 1. ve 2. saat kan glukoz düzeylerine bakılır. Tek değer yüksekliği durumunda GDM tanısı konulur.

IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups)
Avrupa Perinatal Tıp Birliği (European Association of Perinatal Medicine: EAPM)

Plazma glukoz (mg/dL) = $-0.137 + [18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dL)}] / 18$ --%5

*TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetismellitus2024.pdf>.

- ❖ Hiçbir gebelik disglisemisi vakasının gözden kaçırılmaması için evrensel tarama sağlama çabasıyla, araştırmacılar bu risk altındaki anne popülasyonunu kolayca, doğru, tekrarlanabilir ve ekonomik bir şekilde tespit edecek alternatif bir biyobelirteç/test belirleme arayışını yoğunlaştırmaktadırlar.
- ❖ Bilim insanları OGTT uygulaması konusunda 50 yıldan uzun süredir endişelerini dile getirmelerine rağmen, Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) ve GDM'yi teşhis etmek için mevcut tek test ve mevcut "altın standart" olmaya devam etmektedir.

OGTT

- ❖ OGTT klinikte 100 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır ve ilk olarak 1940 larda Conn tarafından tanımlanmıştır. Bulguları, karbonhidrat alımının glukoz dalgalanmalarına yol açtığını gösteren Jacobsen'in 1913'teki çalışmasına dayanmıştır.
- ❖ O zamandan itibaren, OGTT tartışmalı hale gelmiştir.
- ❖ Unger'in 1957'de ortaya attığı başlıca endişeler,
 - ❖ örneklerin zamanlaması,
 - ❖ diyet (o zamanlar testten önceki 3 ardışık gün boyunca 300 g karbonhidrat öneriliyordu),
 - ❖ egzersiz
 - ❖ yaş
 - ❖ gastrointestinal faktörler (örn. mide boşaltma süresi veya gastrointestinal emilim oranları) ve
 - ❖ test öncesi stres

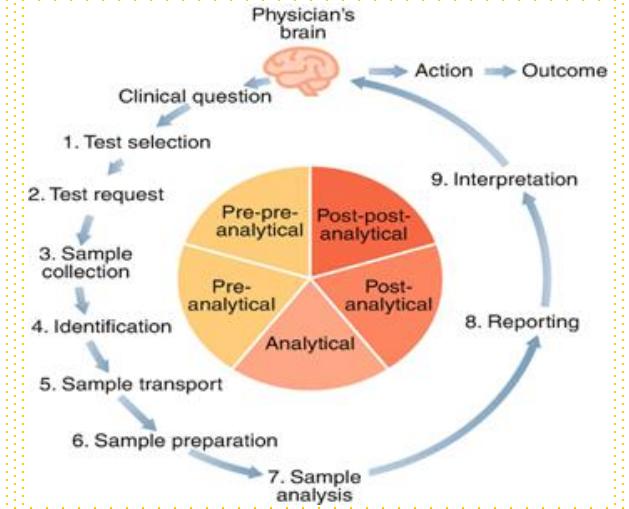


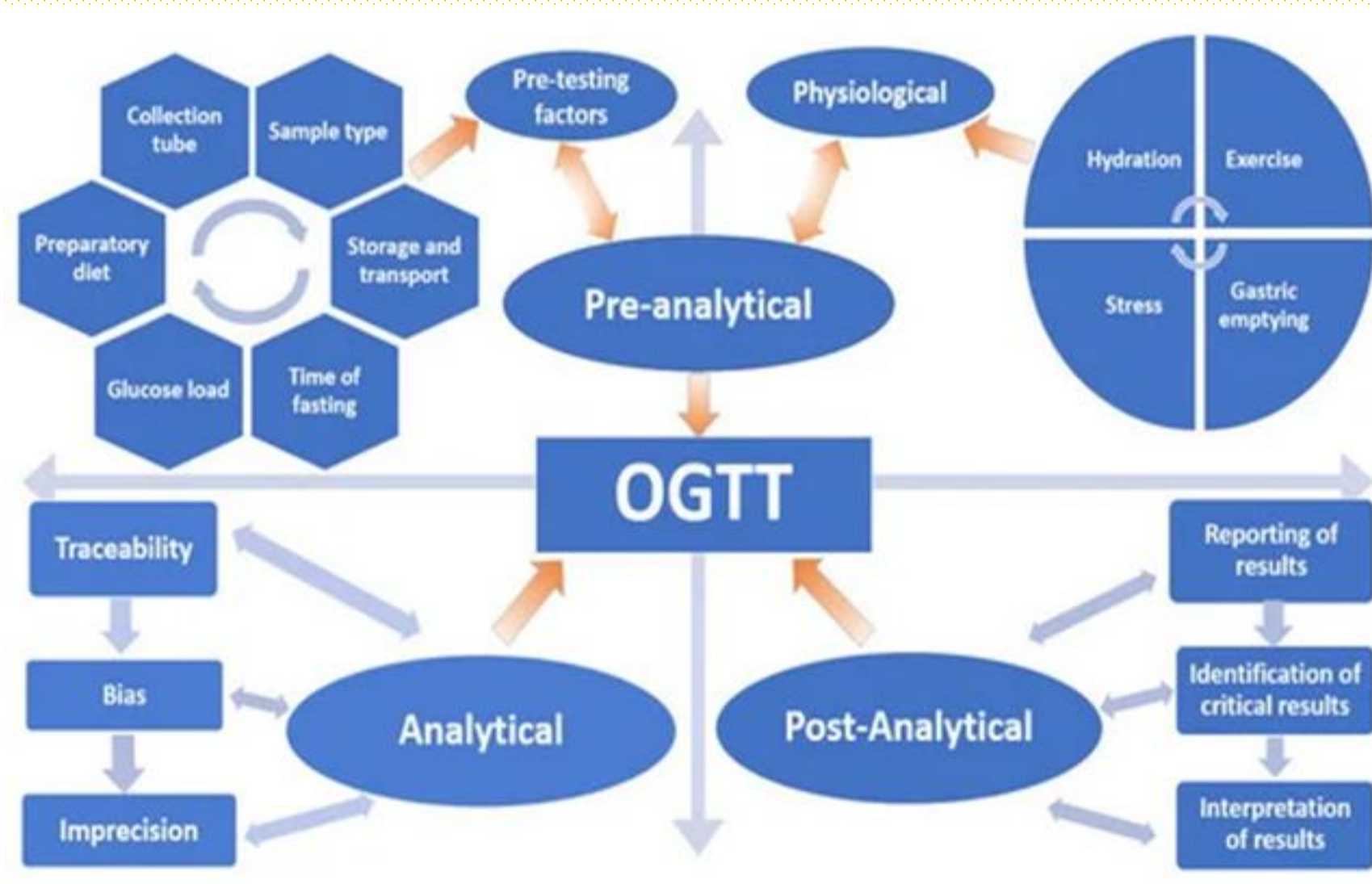
Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test—Is It Time for a Change?—A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11):3451. <https://doi.org/10.3390/jcm9113451>

Unger, R.H. The standard two-hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia. *Ann. Intern. Med.* 1957, 47, 1138–1153.
Conn, J. Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of a standard preparatory diet. *Am. J. Med. Sci.* 1940, 199, 555–564

Preanalitik Evre

- ❖ Toplam test sürecinin pre-analitik aşamasındaki hatalar tüm laboratuvar hatalarının %46-68'ini oluşturduğu bilinmektedir.
- ❖ Standart zaman noktaları olmadan örnekleme nedeniyle yanlış bir glukoz ölçümü, GDM tanısının atlanmasına veya GDM'li bir hastanın tedavisinin kötü yönetilmesine ve olumsuz sonuçların ve sağlık hizmetleri maliyetlerinin artmasına neden olabilir.
- ❖ Bu, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterleri kullanıldığında özellikle önemlidir çünkü tanı koymak için üç değerden yalnızca birinin karşılanması veya aşılması gerekir.





Fizyolojik Faktörler

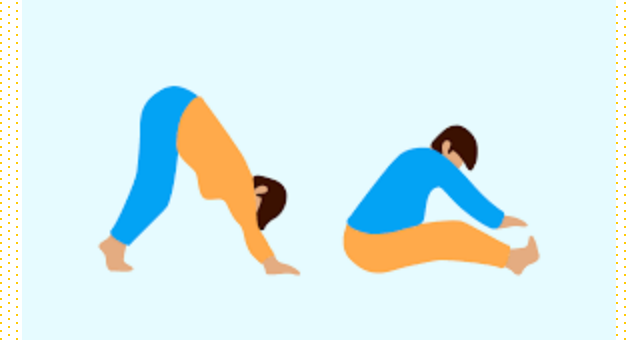
1. Egzersiz

- ❖ Egzersizin fiziksel ve ruhsal sağlık üzerindeki faydaları bilinmektedir.
- ❖ Andersen ve ark., yüksek karbonhidratlı bir öğünden 14 saat önce yapılan bir egzersizin, kontrollerle karşılaştırıldığında yemek sonrası glukoz seviyelerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir
- ❖ Slentz ve ark., prediyabetli bireylerde farklı egzersiz yoğunluklarının OGTT üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu yazarlar, düşük miktarda orta düzeyde egzersiz ve diyet birleştirildiğinde açlık glukoz seviyelerinde önemli azalmalar gözlemlemişler.
- ❖ Houmard ve ark. düşük ve orta yoğunluktaki egzersizlerin insülin duyarlılığını ve açlık plazma glukozunu iyileştirmede olumlu bir etkiye sahip olduğunu belirtmiştir.



❖ Çeşitli çalışmalar ise orta yoğunluklu antrenmandan sonra OGTT sonuçlarında hiçbir iyileşme olmadığını, ancak sürekli yoğun egzersiz seanslarından sonra OGTT'deki glukoz seviyelerinde %30'luk bir düşüş olduğunu ifade etmektedir.

❖ Castleberry ve ark., çeşitli egzersiz düzenlerinin (egzersiz yok, tek bir egzersiz seansı, alternatif egzersiz günleri veya art arda egzersiz günleri) OGTT'de egzersiz seansından 12-14 saat sonra glisemik kontrol üzerindeki etkisini incelemiş ve egzersiz düzeninin, türünün glukoz sonuçlarında bir fark yaratmadığına işaret etmiştir.



❖Egzersiz seansının uzunluğu ve yoğunluğu hakkında literatürdeki çelişkili veriler bulunmaktadır.

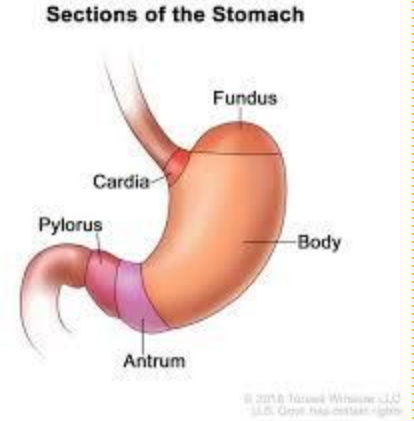
❖Bu konu üzerine yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı veya diyabetik bireyler üzerinde yürütölmüştür ve egzersizin antepartum OGTT sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir çalışma yoktur.



Fizyolojik Faktörler

2. Gastrik Boşalma

- ❖ Çalışmalar, glukoz yüklemesinden sonra gastrik boşalma ne kadar hızlı olursa, yemek sonrası glukoz seviyelerinin o kadar yüksek olacağını göstermiştir.
- ❖ Horowitz ve arkadaşları, OGTT'den sonraki 2. saatteki glukoz seviyesinin gastrik boşalma hızıyla ters orantılı olduğunu bulmuşlardır; gastrik boşalma ne kadar yavaşsa, 2.saat kan glukoz seviyesinin o kadar yüksek olacağını belirtmişlerdir.
- ❖ Gastrik boşalma hızının bireysel değişkenliğini kontrol edilemez (ancak her zaman dikkate alınmalıdır).
- ❖ Kılavuzlar, glukoz solüsyonunun 5 dakikalık bir süre boyunca yavaşça içilmesini önermektedir.
- ❖ Ancak, glukoz solüsyonunun içme süresinde bireysel olarak geniş farklılıklar olması nedeniyle klinik uygulamada bunu başarmak ve kontrol etmek zordur.



Fizyolojik Faktörler

3. Hidrasyon

- ❖ Hidrasyon durumunun glisemik seviyeler üzerindeki etkisine ilişkin araştırmalar sınırlıdır.
- ❖ Çalışmalar, azaltılmış su tüketiminin veya hipohidrasyon durumunun ÖGTT'de glukoz seviyelerinde artışa neden olabileceğini ileri sürmektedir.
- ❖ Mantık, yeterli sıvı alımının olmadığı durumlarda bunun hipohidrasyona, hipovolemiye ve artan glukoz konsantrasyonuna yol açabileceği yönündedir.
- ❖ Hidrasyon durumunun gebelikte OGTT üzerindeki etkisini inceleyen hiçbir çalışma olmasa da, hipohidrasyon veya hiperhidrasyonun etkilerinin ihmal edilebilir olmadığını ve yanlış tanıya yol açma potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir.



Murry, W. Hypohydration and Glucose Regulation in Adult Males with Type II Diabetes Mellitus. Bachelor's Thesis, University of Arkansas, Fayetteville, NC, USA, 2015.

Johnson, E.C.; Bardis, C.N.; Jansen, L.T.; Adams, J.D.; Kirkland, T.W.; Kavouras, S.A. Reduced water intake deteriorates glucose regulation in patients with type 2 diabetes. *Nutr. Res.* **2017**, *43*, 25–32.

Carroll, H.A.; Johnson, L.; Betts, J. Effect of hydration status on glycemic control: A pilot study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2016**, *48*, 745.

Carroll, H.A.; Templeman, I.; Chen, Y.C.; Edinburgh, R.M.; Burch, E.K.; Jewitt, J.T.; Povey, G.; Robinson, T.D.; Dooley, W.L.; Jones, R.; et al. Effect of acute hypohydration on glycemic regulation in healthy adults: A randomized crossover trial. *J. Appl. Physiol.* **2019**, *126*, 422–430.

Fizyolojik Faktörler

4. Stres ve Uyku

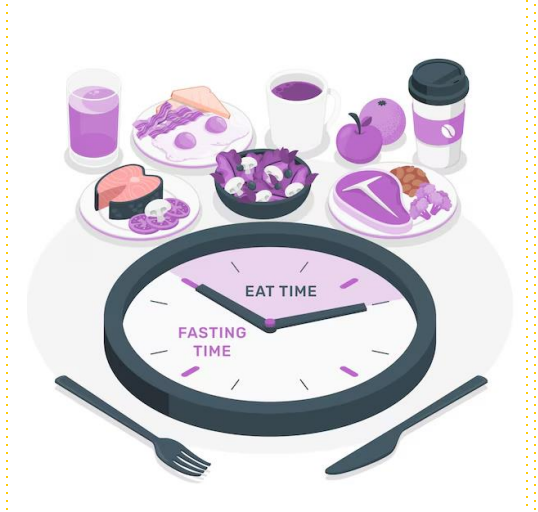
- ❖ Çalışmalar yoğun stresin (büyük yaşam olayları) ve psikolojik stres tepkilerinin (depresyon, anksiyete ve uyku uzunluğu) kadınların GDM için test edilmelerinden önce gebelikte artan glukoz seviyelerine yol açtığına işaret etmektedir.
- ❖ Açlık kan glukozu seviyelerinin artmasıyla en çok ilişkilendirilen değişkenler artmış stres ve kısa uyku süresi olarak belirtilmiştir.



Test Öncesi Hasta Hazırlığı

1. Açlık Süresi

- ❖ OGTT, bir gecelik açlıktan sonra yapılır. Ancak, açlık süresi standardize edilmemiştir ve 8 saat ile 16 saat arasında değişir.
- ❖ ADA kılavuzu glukoz örneğinin en az 8 saatlik açlıktan sonra sabah alınmasını ve bu süre zarfında hastanın tüketebileceği su miktarı konusunda herhangi bir kısıtlama olmamasını önermektedir.
- ❖ Çalışmalar, 10-12 saatlik açlığın sağlıklı bireylerde düşük glukoz seviyelerine, Tip 2 DM li hastalarda ise yüksek glukoz seviyelerine neden olabileceğini belirtmiştir. Bazı çalışmalar ise 6 saat ve üzeri açlık süresinin glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ifade etmiştir.



Test Öncesi Hasta Hazırlığı

2. Diyet

- ❖ Dördüncü Uluslararası GDM Çalıştay Konferansı (1998), hastaların diyabet tanısı almasını önlemek için OGTT'den önce günde en az 150 g karbonhidrat içeren 3 günlük diyeti önermiştir.
- ❖ Ancak, sonraki çalışmalar, OGTT'den önce diyetteki karbonhidrat oranının test sonuçlarını etkilemediğini ve normal beslenme alışkanlıklarına sahip kadınlar için OGTT'den önce belirli bir diyetin zorunlu olmadığını göstermiştir.
- ❖ OGTT'den önce önceden belirlenmiş bir diyet/karbonhidrat alımını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.
- ❖ OGTT'ye girmeden önce normal, düzenli diyetini sürdürmek, bireyin glukozu metabolize etme kapasitesini en iyi şekilde yansıtacaktır.



Test Öncesi Hasta Hazırlığı

3. Glukoz yüklemesi

- ❖ 1998'de Sievenpiper ve ark. postprandial glisemik yanıtın (PGR) yalnızca karbonhidrat türünden değil aynı zamanda hacminden de etkilendiğini belirttiler.
- ❖ 2000 yılında Sievenpiper ve ark. çalışmasında, 300 mL, 600 mL ve 900 mL OGTT solüsyonları için postprandiyal glukoz düzeylerini değerlendirmiş,
 - ❖ hacim 300 mL'den 600 mL'ye çıkarıldığında etkilenmezken, hacim 900 mL'ye çıkarıldığında glukoz düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür.



TABLE 1 Properties of different OGS products.

Content	Reconstitution (freshly-prepared)	Accu-Check Dextro O.G.-T	Trutol 75 (HAPO)	Topstar Glucose High Concentrated Solution 'Lemon' or 'Orange'
Glucose	75 g pure glucose (or 82.5 g glucose monohydrate)	Mixture of mono- a. oligo saccharides	Glucose	Dextrose monohydrate (50 g/75 g or 100 g ready-to-use in 200 or 300 ml)
Additives	None	Currant juice	Citric acid, tropical fruit bowl, natural and artificial	Fruit Punch, Orange, Lemon and Cola
Water	Tap water	Purified	Purified	+
Conservation	None	K-Sorbat (E202)	Na-Benzoat (E211)	Sulphated ash >0.1% Chlorides (p.p.m)
Waste	Small plastic bags	Glass bottle, no recycling	Glass bottle	Cristal-PET



Analiz Öncesi Numune Alımı

1. Örneklem alanı

- ❖ Glukoz sonuçlarının yorumlanması için, örneğin alındığı bölgelerin bilinmesi önemlidir (kapiller plazma, kapiller tam kan, venöz plazma veya venöz tam kan). Plazma glukoz seviyelerinin tam kandaki seviyelerden %11 daha yüksek olduğu bilinmektedir.
- ❖ OGTT sırasında alınan kapiller ve venöz örneklerde glukoz seviyelerini karşılaştıran çalışmalar, venöz ve kapiller glukoz seviyelerinin açlık veya rasgele zamanda alınan örneklerde nispeten daha uyumlu olduğunu, ancak yükleme sonrası kapiller örneğin venöz olana kıyasla önemli ölçüde daha yüksek glukoz seviyelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir.
- ❖ Glikolizin geciktirildiği veya engellendiği plazma örneklerinden kan glukoz seviyelerinin ölçümü OGTT için tavsiye edilen modeldir.



Analiz Öncesi Numune Alımı

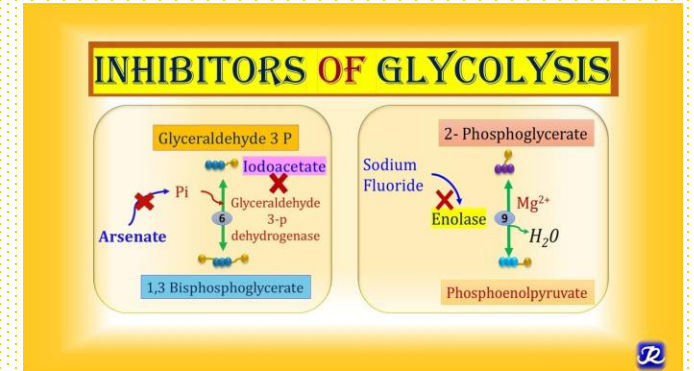
2. Kan Alma Tüpleri

- ❖ Glukoz seviyelerinin ölçümünde preanalitik hata kaynaklarından en belirgin olanı **glükoliz**dir. Glükolizin oda sıcaklığında saatte %5-7 oranında glukoz seviyelerinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir.
- ❖ Glükolizi engellemek için iki ana yaklaşım vardır.
 - ❖ Birincisi, analizden önce plazma/serumun kan hücrelerinden derhal ayrılması (örneklemeden itibaren 30 dakika içinde)
 - ❖ İkinci yaklaşım, glükolitik inhibitör içeren örnek tüplerinin kullanılması.



❖ Sodyum florür, bir glikolitik inhibitördür ve enolaz aktivitesini inhibe ederek glukoz seviyelerini uzun vadede stabilize eder. Ancak, enolaz glikolitik yolda geç kalır. Bu tüplerde, glikolizin numune alındıktan sonraki ilk saatlerde devam ettiğini gösteren çalışmalar vardır. (özellikle ilk 1 saat)

❖ Bu sorunu aşmak için Uchida ve arkadaşları (1988) çalışmalarında, asidifikasyonun heksokinaz ve fosfofruktokinaz inhibisyonu yoluyla glikolizi hızla engellediğini ileri sürmüştür.



❖2013 yılında ise Garcia del Pino ve arkadaşları, sitrik asidin glikolizi hemen engellediğini belirtmiştir. Yazarlar, sodyum florürlü tüplere alınan örneklerdeki glukoz seviyelerinin, zamansal olarak eşleştirilmiş sitrat tüplerinde alınan glukoz seviyeleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir.



❖Sonraki yıllarda da çalışmalarda benzer sonuçlar edilmiş, sodyum florür ve sitrat tüplerine alınan eşleştirilmiş açlık plazma glukoz örnekleri karşılaştırıldığında sitratlı tüplere alınan örneklerde daha yüksek glukoz seviyeleri bulunmuştur.

- ❖ WHO, glikolizi önlemek veya geciktirmek için plazmanın hemen ayrılmasını veya numunenin 30 dakika içinde ayrıştırılıncaya kadar buzlu su bulamacına yerleştirilmesini önermektedir.
- ❖ Ancak, bu yöntem rutinde genellikle pratik değildir, çünkü kan sıklıkla laboratuvarından uzakta, numunelerin santrifüjlenmesi veya alikotlanması için ekipmanları olmayan alanlarda alınır.
- ❖ 2011'den beri, Amerikan Klinik Kimya Derneği (AACC-ADLM) ve ADA kılavuzu, numunenin buzlu su bulamacına yerleştirilmesi sağlanamıyorsa, sitrat tamponu gibi hızlı etkili bir glikoliz inhibitörü içeren bir tüpün kullanılmasını önermektedir.
- ❖ Güncellenmiş ADA kılavuzunda, sitrat tamponu içeren bir tüpün kullanımı, NaFl tüpünün buzlu suya konulması ve 15 ila 30 dakika içinde santrifüjlenmesine tercih edilmektedir.



WHO Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO (2006).

D.B. Sacks, M. Arnold, G.L. Bakris, D.E. Bruns, A.R. Horvath, M.S. Kirkman, A. Lernmark, B.E. Metzger, D.M. Nathan, Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus, Clin Chem 57 (6) (2011) e1–e47.

D.B. Sacks, M. Arnold, G.L. Bakris, D.E. Bruns, A.R. Horvath, A. Lernmark, B. E. Metzger, D.M. Nathan, M.S. Kirkman, Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus, Clin Chem 69 (2023) 808–868.

❖ Ancak, sitrat tüplerinin kullanımı 0,2 mmol/L (3,6 mg/dL)'lik pozitif bias potansiyeline sahiptir ve bu da GDM tanısı oranını yanlış bir şekilde artırabilir, bu durum bir düzeltme faktörü veya kılavuzlarda yer alan tanı eşiklerinin revizyonunu gerektirebilir.

❖ Daly ve ark.nın çalışmasının sonuçlarına göre; önerilen şekilde preanalitik evresini revize eden merkezlerin, WHO/IADPSG GDM tanı kriterlerini kullandığında GDM prevalansını büyük ölçüde artırabileceği öne sürülmüştür. (yaklaşık 2,7 kat)



Norman, M.; Jones, I. The shift from fluoride/oxalate to acid citrate/fluoride blood collection tubes for glucose testing—The impact upon patient results. *Clin. Biochem.* **2014**, *47*, 683–685

van den Berg, S.A.; Thelen, M.H.; Salden, L.P.; van Thiel, S.W.; Boonen, K.J. It takes acid, rather than ice, to freeze glucose. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8875.

Carey, R.; Lunt, H.; Heenan, H.F.; Frampton, C.M.; Florkowski, C.M. Collection tubes containing citrate stabiliser over-estimate plasma glucose, when compared to other samples undergoing immediate plasma separation. *Clin. Biochem.* **2016**, *49*, 1406–1411.

Daly N, Flynn I, Carroll C, Farren M, McKeating A, Turner MJ. Impact of implementing preanalytical laboratory standards on the diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Clin Chem.* 2016;62:387-391.

Song ve ark derlemede; önerilen preanalitik glukoz yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda GDM prevalansı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Table 1 Studies comparing recommended and traditional pre-analytical plasma glucose methodologies

Study centre	Pre-analytical method	n	Mean		
			FPG (mmol/l)	1-h (mmol/l)	2-h (mmol/l)
Daly <i>et al.</i> [9]	NaF/Kox traditional	155	4.5	7.4	5.5
Daly <i>et al.</i> [9]	Sodium fluoride/ice-water slurry*	155	5.0	7.8	5.7
Carey <i>et al.</i> [11]	NaF/Kox traditional	15	4.4	7.4	6.5
Carey <i>et al.</i> [11]	Lyophilized citrate buffer*	15	4.9	8.0	6.9

*Recommended plasma glucose pre-analytical methodologies.
FPG, fasting plasma glucose.

Traditional pre-analytical plasma glucose methodology for OGTT has been to collect batched samples in sodium fluoride tubes for fasting, 1-h and 2-h plasma glucose measurement at room temperature. Once all three samples have been collected, they are centrifuged to separate plasma from cellular elements [9]. Sodium fluoride is used as the glycolysis inhibitor but it does not fully prevent glycolysis until 4 h.

OGTT de glikolizi en az indirmek için çağdaş yöntemlerin avantaj ve dezavantajları

Table 5

Summary of the advantages and disadvantages of contemporary methods to minimise glycolysis in oral glucose tolerance tests and the estimated impact on gestational diabetes mellitus (GDM) incidence compared to standard NaF ambient batch protocol in Australian populations.

Method	Estimated impact on GDM [†]	Advantages	Disadvantages
Rapid centrifugation of plasma barrier tube at ambient temperature	1.8 fold increase	<ul style="list-style-type: none"> • Can centrifuge tube immediately • Physical separation of plasma during centrifugation • Suitable for transportation • Suitable for other antenatal investigations • Common tube type 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased staff burden • Uncontrolled time to plasma separation • Requires centrifuge & cold transportation • Incomplete separation of cells; glucose not stable in centrifuged tube > 24 h • Higher cost vs NaF tube
Rapid centrifugation of serum barrier tube at ambient temperature	Not reported; likely comparable to plasma barrier tube if rapid serum tube used	<ul style="list-style-type: none"> • Physical separation of plasma during centrifugation • Suitable for transportation • Superior separation of cells (v plasma); glucose stable in centrifuged tube for 168 h • Suitable for other antenatal investigations • Common tube type 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased staff burden • Uncontrolled time to plasma separation • Delay to centrifugation required for clotting (30 min standard barrier tubes; 5 min next generation barrier tubes) • Requires centrifuge & cold transportation • Higher cost vs NaF tube
Fluoride-citrate tube at ambient temperature (granular formulation)	1.4 to 4.2 fold increase	<ul style="list-style-type: none"> • No processing required prior to transport • Stable at high ambient temperature (37 °C) • Suitable for transportation • No need for centrifuge at site 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited distribution of tubes in Australia • Difficulty dissolving granules reported • Variable bias reported may have significant impact on GDM incidence • Not suitable for other routine investigations • Higher cost vs NaF tube
Fluoride-citrate tube at ambient temperature (liquid formulation)	2.0 fold increase (UK population)	<ul style="list-style-type: none"> • No processing required prior to transport • Stable at high ambient temperature (37 °C) • Suitable for transportation • No need for centrifuge at site • Immediate homogenisation of inhibitor in sample 	<ul style="list-style-type: none"> • Limited distribution of tubes in Australia • Post-analytical dilution factor required • Tube underfill may result in incorrect dilution factor adjustment • Variable bias reported may have significant impact on GDM incidence • Not suitable for other routine investigations • Higher cost vs NaF tube
Point-of-care (POC)	Variable impact dependent on sample site and POC device	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitate triage to complete OGTT • Facilitate same day education for patient • No tube required for capillary sample • Small blood sample 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires access to POC machine and consumables/Onerous quality control procedures (i.e., external quality control program, internal quality control, continual staff accreditation) • Mean of duplicate tests required when close to diagnostic threshold

[†] Estimated GDM diagnosis based on IADPSG/WHO criteria: one or more OGTT values meeting the following thresholds – fasting plasma glucose (PG) ≥ 5.1 mmol/L; 1-h PG ≥ 10.0 mmol/L; 2-h PG ≥ 8.5 mmol/L.

Sonuç

- ❖ OGTT, Gestasyonel Diyabet tanısında çok önemli bir yere sahiptir.
- ❖ OGTT sonuçlarını ve hasta bakımını olumsuz etkileme potansiyeline sahip olan toplam test sürecini kapsayan çeşitli faktörler bulunmaktadır.
- ❖ GDM tanısı için OGTT'yi uygulama ve yorumlama konusunda evrensel bir standart yaklaşım sağlamak için net bir rehberliğe ihtiyaç vardır.



