



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GESTASYONEL DİYABETİ OLAN GEBELEDE  
PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ**

**EMİNE ARAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2019**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GESTASYONEL DİYABETİ OLAN GEBELEDE**  
**PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ**

**Emine ARAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Fatma İnanç TOLUN**

**Jüri Üyesi**

**Prof.Dr. Metin KILINÇ**

**Jüri Üyesi**

**Prof.Dr. Hülya Çiçek**

**KAHRAMANMARAŞ-2019**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Emine ARAZ tarafından hazırlanan "Gestasyonel Diyabette Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesi" adlı bu tez, jürimiz tarafından 05 / 08 / 2019 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma İnanç TOLUN (DANIŞMAN)


Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, K.S.Ü.



.....

Prof.Dr. Metin KILINÇ (ÜYE)


Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, K.S.Ü.



.....

Prof.Dr. Hülya Çiçek (ÜYE)

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep Üni.



.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

.....

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

EMİNE ARAZ



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kurulu tarafından desteklenmiştir.

Proje No:2016\6-32 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN' a,

Her türlü katkı ve desteklerinden dolayı KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin KILINÇ' a, KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ' a, KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU'a, KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Filiz ALKAN BAYLAN'a KSÜ Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül ERDOĞAN'

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen KSÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doc. Dr Süleyman Murat BAKACAK' a KSÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uz. Dr. Erkan MAVİGÖK ve Uz. Dr. Ferhat Aslan'a, KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş. Gör. Burak TANRIVERDİ' ye KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş. Gör. Ayşe HEDEF' e, KSÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Arş. Gör. Işıl YAĞMUR' a

Eğitimim boyunca laboratuvar çalışmaları sırasında her türlü yardımı ve ilgisinden dolayı KSÜ Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına

Çalışmalarım boyunca bana rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, her zaman sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Bu araştırma, 2014/4-2 YLS kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Tarafından desteklenmiştir.

Emine ARAZ

**GESTASYONEL DİYABETİ OLAN GEBELEDE PARAOKSONAZ VE ARİL  
ESTERAZ AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ  
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**Emine ARAZ**

**ÖZET**

Gestasyonel diyabet, ilk defa gebelik esnasında farkedilen değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu adıyla tanımlanır. Görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Hem anne hem de bebek için olumsuz olaylarla ilişkilendirilir.

Tanıda tek aşamalı ya da iki aşamalı OGTT (Oral glukoz tolerans testi) kullanılabilir. Tedavi, devamlı glukoz izlemi, egzersiz tıbbi beslenme tedavisi ve önglisemiyi sağlamak için gerek duyulduğu takdirde ilaçla tedaviyi kapsar. İlaçla olan tedavide insülin tedavisi en önemli alanı kapsar.

Paraoksonaz (PON), arilesteraz ve de PON1 aktivitesine sahip olan bir ester hidrolazdır. Fizyolojik substratları henüz tam olarak tanımlanmamış PON, sinir gazı ve insektisit yapımında yaygın bir şekilde kullanılan organofosfat bileşenlerinin hidrolizini katalizlediğinden; invivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik araştırmalar için çok önemli bir yerdedir.

Çalışmanın sonucunda gestasyonel diyabetli gebelerdeki paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin düşük olması; gebelerde şeker yüklemesi gibi risk taşıyan testlere ek olarak GDM tanısında kullanılabilir bir test olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diyanet, Paraoksonaz, Arilesteraz

**Sayfa Sayısı:** 53

**Danışman:** Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

**INVESTIGATION OF PARAOXONAZE AND ARIL ESTERASE ACTIVITY IN  
GESTATIONAL DIABETES  
(MASTER'S THESIS)**

**Emine ARAZ**

**ABSTRACT**

Gestational diabetes is defined as the degree of glucose tolerance disorder, which is first noticed during pregnancy. The incidence is increasing. It is associated with adverse events for both the mother and the baby. Single-stage or two-stage OGTT (Oral glucose tolerance test) can be used for diagnosis. Treatment includes continuous glucose monitoring, exercise medical nutrition therapy, and drug therapy if necessary to provide euglycemia. Insulin therapy covers the most important area in drug therapy.

Paraoxonase (PON) is an ester hydrolase having arylesterase and PON1 activity. PON, whose physiological substrates are not yet fully defined, catalyzes the hydrolysis of organophosphate components commonly used in nerve gas and insecticide production; In vivo xenobiotic metabolism and toxicological research is a very important place. On the other hand, after determining the presence of high density lipoprotein (HDL) in plasma; Studies on the physiological importance of PON are increasing.

There was no correlation between. As a result of the study, low paraoxonase and arylesterase enzymes in pregnant women with gestational diabetes; In addition to risk-bearing tests such as sugar loading in pregnant women, it may be a test that can be used in the diagnosis of GDM.

**Keywords:** Gestational Diyanet, Paraoxonase, Arylesterase

**Number Of Pages:** 53

**Advisor:** Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Diyabet Nedir?.....	5
2.1.1. Tip 1 diyabet.....	5
2.1.2. Tip 2 diyabet.....	6
2.1.3. Gestasyonel diyabet.....	7
2.1.4. Gebelikte Aşık Diyabetin (Pregestasyonel diabetes mellitus) Tanısı.....	15
2.1.5. Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) .....	15
2.1.6. Metabolik Komplikasyonlar.....	16
2.1.7. Tedavi.....	18
2.2. Paraoksonaz ve Aril Esteraz.....	20
2.2.1. Tarihçe.....	20
2.2.2. PON Genleri ve Proteinleri .....	21
2.2.3. PON1'in Kimyasal Yapısı, Polimorfizmi ve Substratları .....	22
2.2.4. Katalizlediği Reaksiyonlar ve Substratları .....	23
2.2.5. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu.....	24
2.2.6. Paraoksonaz Reaksiyonu.....	25
2.2.7. Arilesteraz Reaksiyonu .....	25
2.2.8. PON1'in Fonksiyonları .....	25
2.2.9. Klinik Önemi.....	27
2.2.10. PON 1'in Substratları .....	27
2.2.11. PON1 ve Diyabet .....	28
3. MATERYAL VE METOT .....	29
3.1. Materyal.....	29
3.1.1. Kullanılan Malzemeler .....	29
3.2. Metot .....	29
3.2.1. Denek seçimi .....	29
3.2.2. OGTT hazırlığı.....	29
3.2.3. OGTT yapılışı .....	30
3.2.4. Örnek toplanması .....	30
3.2.5. Paraoksonaz Analizi.....	31
3.2.6. Arilesteraz Analizi.....	31



3.2.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Korelasyon analizleri.....	34
5. TARTIŞMA SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR .....	40
TABLolar LİSTESİ.....	50
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	51
EKLER.....	52
ÖZGEÇMİŞ .....	53



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>GDM</b>	: Gestasyonel diyabet
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>PON1</b>	: Paraoksonaz
<b>ARE</b>	: Arilesteraz
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>PGDM</b>	: Pregestasyonel Diabetes Mellitus
<b>HDL</b>	: Lipoprotein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HbA1C</b>	: Hemoglobin A1c
<b>PG</b>	: Plazma glukoz
<b>NDDG</b>	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
<b>HAPO</b>	: Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar
<b>TEMD</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>ACOG</b>	: Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Derneği
<b>IADPSG</b>	: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>TBT</b>	: Medikal beslenme tedavisi
<b>NPH</b>	: Nötral protamin hagedorn
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>Apo A1</b>	: Apolipoprotein A1
<b>Apo J</b>	: Klusterin
<b>Huh-7</b>	: Hepatosit

## 1. GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik esnasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır. Bu tanım konsepsiyon öncesinde de var olan fakat gebelikte ilk muayeneye kadar bilinmeyen diyabet olasılığını göz ardı edilemez. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansada; son zamanlarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan fakat öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini göstermektedir. Bu örgütler, 'gestasyonel diyabet' terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; 'aşikar diyabet' ya da 'gebelikte diyabetes mellitus' terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken evresinde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır.(39,40)

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salılgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile devam eden bir durumdur. Bu olay, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasid ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin geç döneminde gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki %60'lık azalma, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM'ye yol açar. Gestasyonel diyabet ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Plasentada, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, GDM' li gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (71,72). Maternal pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde gestasyonel diyabet gelişmektedir (73).

Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık plazma glukoz nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 g OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz değeri normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden test edilip değerlendirilir.

Amerikan Diabet Birliğine (ADA) göre Diabetes Mellitus' un en basit tanısı açlık, gliseminin, venöz plazmada en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/ dl nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/ dl altında olan ve diabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet aranmalıdır (17).

**OGTT ENDİKASYONLARI** : Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üstünde kan glikoz düzeylerinin bulunması

1. Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile
2. Obezite ve ailede diabet öyküsü bulunan bireyler
3. Ailesinde MODY tipi diabetik bulunan bireyler
4. İri bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Operasyon, stres, travma, infarktüs, diabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda, bu olaylar geçtikten sonra
7. Sendrom X düşünülen vakalarda
8. Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaları olan kişiler

Açlık kan şekeri tek başına tanı kriteri sağlıyorsa OGTT ye gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok ya da hafif varsa ve glisemi tanı sınırlarını zorluyorsa OGTT gerek duyulabilir. Ayrıca bozulmuş glikoz tolerans tanısı için de OGTT ye gerek duyulmaktadır. ADA açlık plazma glikoz düzeyinde bir değişiklik yaparak >140 mg/dl yerine >126 mg/dl lik glisemi düzeyini kabul etmiş ve 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değer için bozulmuş açlık glikozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir.

Diyabet tanısı için ADA (Amerikan Diabet Birliği) Haziran 97' deki toplantısında 140 mg/dl' lik açlık kan şekeri değerini 126 mg/dl' ye çekmiştir. Tanının bu yönde konulması daha uygundur. Tokluk plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması tanının konması için yeterlidir. Gestasyonel diyabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 g glikoz içirilerek tarama testi yapılır. Test öncesi herhangi bir hazırlığa gerek yoktur. Bir saat sonraki kan şekeri düzeyi 140 mg/dl veya üstünde ise 100 g glikozla test yinelenir.

## Gestasyonel diyabetin bebek ve anne zerindeki olumsuz etki

**FETAL:** Konjenital anomali

Gelişme geriliği

Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz

Makrozomi

Erken doğum

Doğum travması

**MATERNAL:** Spontan abortus

Hiperglisemi

Şiddetli hipoglisemi

Uç organ hasarı

Preeklampsi

İdrar yolu enfeksiyonu

Kronik anemi

Sezaryen doğum

Postpartum kanama

Postpartum doku enfeksiyonu

**NEONATAL:** Respiratuar distress sendromu

Hipoglisemi

Hiperbilirubinemi

Hipokalsemi

Polisitemi

Ölüm (100)

**Tablo 1.** Gebelikte 100 g glukoz ile OGTT yorumu. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl) (17).

<b>Açlık</b>	<b>&gt; 105</b>
<b>60. dk</b>	<b>&gt; 190</b>
<b>120.dk</b>	<b>&gt; 165</b>
<b>180.dk</b>	<b>&gt; 145</b>

Paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır (8). Fizyolojik substratları henüz tanımlanamayan PON, insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın bir kullanımı olan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlediğinden; invivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük

öneme sahiptir.

Paraoksonaz ve arilesteraz aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. Paraoksonazın polimorfik bir değişim göstermesine karşın arilesteraz enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına rağmen paraoksonaz enzimi arilesterazın doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilmektedir.

Diğer taraftan, plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapısında bulunduğu belirlendikten sonra; PON'un fizyolojik fonksiyonlarına yönelik çalışmalar son zamanlarda artmıştır. Günümüzde PON'un kardiyovasküler fizyolojideki önemi, lipid ve lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi ve peroksidatif zarara karşı antioksidan özellikleri, dikkat çeker bir biçimde araştırılmakta ve zaman geçtikçe daha da önemli hale gelmiştir. Tip 1 ve Tip 2 diyabette paraoksonaz aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın diabetik hastalarda okdidatif stresin artması sonucu antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (13).

Aktivite üzerindeki etki büyük ihtimalle genotipten bağımsızdır. Bununla beraber PON155L'nin diyabetik retinopati ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve PON1192R daha çok kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerle ilişkilidir. L55M polimorfizmi ise azalmış glukoz toleransı, pankreas hücre harabiyeti ve artmış insülin rezistansı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Diyabetiklerde paraoksonazın azalma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği sanılmaktadır. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonun arttırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da paraoksonaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (14).

Bu çalışmada paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin gestasyonel diyabeti olan gebe kadınların ve kontrol grubu gebe kadınların kordonunda umbilikal venden aldığımız kanlarda iki grup arasında ki aktivite farkına bakılarak değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet Nedir?

Diyabet, insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan ve kan şekeri yüksekliği ile devam eden, kronik ve ilerleyen bir hastalıktır. İnsülin, vücudumuzda pankreas tarafından salgılanır, yemeklerle birlikte alınan besinlerdeki şeker hücre içine girerek enerji olarak kullanılabilmesi için kilit görevi görür.

İnsülinin yokluğu ya da etkisizliği sonucu hücreye giremeyen şeker kanda yükselmeye başlar (105).

**Tablo 2.** Ada diyabet sınıflandırması (49).

<b>1.Tip 1 Diabetes Mellitus</b>	a)Klasik tip
	b) İdiopatik tip
<b>2.Tip 2 Diabetes Mellitus</b>	
<b>3.Diğer özel tipler</b>	-Beta hücresinin genetik hastalıkları -İnsülin etkisinin genetik defektleri -Pankreas hastalıkları -Endokrinopatiler -İlaçlar ve kimyasal madde etkileri -Enfeksiyonlar -İmmün mekanizmalar
	-Diyabetin diğer şekilleri -Diyabetin genetik sendromları
<b>4.Gestasyonel Diabet</b>	

#### 2.1.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet otoimmün sayılan hastalıktır yani vücut, pankreasın beta hücrelerine nedeni bilinmeyen bir şekilde sanki yabancı bir dokuymuş gibi onları hedef alarak saldırır ve beta hücrelerini yok eder. Sonuçta vücutta insülin noksanlığı ortaya çıkar ve kan şekeri yükselir. Tip 1 diyabet akut seyirli bir hastalıktır. Belirtileri hızlı bir şekilde çıkar ve hemen insülin başlanmaz ise ciddi sonuçlara yol açabilir.

Tip 1 diyabet otoimmün mekanizmalara bağlı olarak insülinin pankreasta hiç üretilmediği veya çok az üretildiği tiptir. İnsülin vücutta hiç olmadığından, diyabet ancak insülin enjeksiyonu veya pompayla tedavi edilebilir. Ayrıca tip 1 diyabete juvenil diyabet de denir.

Genel olarak çocuk veya genç erişkin çağda görülmektedir. Tip 1 diyabet, bazen, insüline bağımlı, genetik olarak yönlendirilmiş veya erken başlangıçlı diyabet olarak adlandırılır. Tip 1 diyabetli hastalar genel olarak insülini hiç üretmemektedirler. Dışarıdan insülin kullanmaları şarttır ve eğer kullanmazlar ise yaşamaları imkansız hale gelmektedir.

Tip 1 diyabet hayatımızın herhangi bir zamanında çıkabilir. Hastalar, kanlarındaki glukoz seviyesini kontrol altında tutmak için her gün insülin enjeksiyonu yapmak zorundadırlar. Eğer Tip 1 diyabetli kişiler insülin kullanmazlarsa diyabet komasına girmeleri kaçınılmaz olacaktır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2005 yılında yapılan bir çalışmasında dünyada hemen hemen 17 milyon kişide Tip 1 diyabet olduğunu tanımlamıştır

Tip 1 diyabet, bazen, insüline bağımlı, genetik olarak yönlendirilmiş ya da erken başlamış diyabet olarak adlandırılır. Tip 1 diyabetli hastalar genellikle insülini hiç üretmemektedirler.

Uluslararası Diyabet Federasyonunun son yaptığı açıklamaları göre dünya da % 8.3'ü yetişkin olmak üzere yaklaşık 382 milyon diyabetli bulunmaktadır ve bu rakam 25 yıldan daha az bir zaman içerisinde 592 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. 175 milyon insanın ise diyabetli olduğundan habersiz olup diyabet kaynaklı birçok hastalık ve komplikasyonla yüz yüzedir. Toplam diyabetli nüfusun %80 civarında ki kısmı ise ya orta seviye ya da düşük seviye gelire sahiplerdir (104).

### **2.1.2. Tip 2 diyabet**

Tip 2 diyabet tip 1 diyabetten farklı olarak daha çok insülin direnciyle alakalıdır. Tip 2 diyabette insülin yeterince düzenli salınıp ancak etkili olamamaktadır. Yani insülin miktarı normal seviyede olup hatta fazla bile salınıyor olabilir. Sıklıkla egzersiz, spor ve diyet, tedavide en etkili yöntemlerdir. Bununla birlikte tedaviye ilaç ve bazen insülin de eklemek gerekebilir. Tip 2 diyabet en çok görülen tiptir ve dünyada hemen hemen 246 milyon insanın tip 2 diyabetli olduğu düşünülmektedir.

Her iki tip diyabette de ciddi sonuçları olan hastalıklar olup çocuklarda her iki tipi



de görülebilmektedir. Rastlanma sıklığındaki çoğalma, özellikle çocukları daha iyi korumanın ciddiyeti açısından oldukça önemlidir.

Tip 2 diyabetli kişilerde, insülin üretimi azdır veya onu yeterince kullanamamaktadırlar. Genellikle insülin enjeksiyonu gerek yoktur. Sadece diyet veya oral tabletler (ağızdan alınan ilaçlar) ile tedavi olmaları mümkündür. Tip 2 diyabet, insüline bağımlı olmayan diyabet veya geç başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır. Tip 2 diyabetli kişilerin genellikle insülin gereksinimleri yoktur. Genellikle, diyetlerini kontrol ederek, düzenli egzersiz yaparak, ağızdan ilaç veya insülin alarak şekerlerini kontrol altına almaları mümkündür.

Tip 2 diyabet, 45 yaşından büyük ve kilosu fazla kişilerde daha yaygın bir haldedir. Bununla beraber, artan obezitenin ve fazla tüketilen fastfoodun bir sonucu olarak, çocuklarda ve genç erişkinlerde de daha yaygın hale gelmektedir ve diyabetlilerin %90-95'ini oluştururlar.

Eğer tip 2 diyabetli kişilerde erken tanı konmaz ve tedaviye başlanmaz ise, ölüme bile yol açabilen çok ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Tüm dünyada milyonlarca kişi hastalığını bile bilmeden veya yeterli tıbbi bakıma ulaşmadan Tip 2 diyabetli olarak yaşamaktadırlar.

Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2005 yılında yaptığı çalışmasında dünyada hemen hemen 170 milyon Tip 2 diyabetli olduğunu saptamıştır (106).

### **2.1.3. Gestasyonel diyabet**

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu olarak organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır. Tanısı ilk kez gebelik sırasında konmuş olan karbonhidrat toleransıdır (56).

Obezite, daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olan, ailede DM öyküsü olan, daha önceki gebeliklerine ait makrozomik bebek, prematürite, anomalili bebek, polihidramnios, intrauterin ölü bebek, üç ve daha fazla abortus öyküsü olan, şimdiki gebeliğinde polihidramnios varlığı, ileri gebelik yaşı, glikozüri varlığı, fetüsün gebelik haftasına göre iri olması, önceki gebeliğinde toksemi öyküsü olması gestasyonel diyabette risk faktörleri içerisindedir.

Gestasyonel diyabet ya da gebelik diyabeti, Tip 1 diyabetten ve Tip 2 diyabetten farklı bir diyabet halidir. Gebelikte ortaya çıkar ve doğumdan sonra genellikle kan şekerleri normale döner. Ancak toplumumuzda diyabet sıklığı giderek artmakta olup çoğunlukla

gestasyonel diyabet tanısı koyulan kişinin Tip 2 diyabet olma ihtimalinin de olduğunu akıllardan çıkarılmaması gerekmektedir (50,51).

Başka bir deyişle gebe olmadan önce kadınların diyabet olma ihtimalinin de yüksek olduğunu da unutmamak gerekir. Eğer gebelikte diyabeti varsa, ya gebelik öncesinde tanı almışsa ya da gebelik sırasında tanı konmuşsa kan şekerlerinizin çok hızlı bir şekilde kontrol altına alınması ve tüm gebelik boyunca beklenenden daha düşük bir seviyeye indirmek için takip edilmesi gerekmektedir. Gebe olmayan kişilerden daha farklı olarak glisemik hedef denen kan şekeri hedefi gebelerde biraz daha düşük olması gerekmektedir. Açlık kan şekerinin 90 mg/dl'nin altında olması, hatta daha da doğrusu 70 ile 90 mg/dl arasında olması, tokluk kan şekerinin ise 140 mg/dl'nin altında olması, HbA1c'nin de %6'nın altında olması amaçlanmaktadır.

Bu aslında çok ciddi ve ulaşılması biraz güç bir rakamlar olup ama hem kendi sağlıkları açısından hemde bebeğin sağlığı açısından gestasyonel diyabetik hastalar ilaç tedavisine en iyi uyan, kan şekeri takibini en iyi yapan hasta gruplarıda içindedirler. Hastalar buradaki tek amaçlarının bebeğin iyi olması olduğunu düşünülür ve bu gerçeğin farkındadırlar. (45,46).

Eğer gestasyonel diyabetik bir hastanın kan şekeri istenilen seviyeden çok yüksekse hastayı ilk görüldüğü an tedaviye başlanması gerekmektedir. Gebelerde ne yazık ki ağızdan alınan ilaçlarla kan şekerini kontrol etmek yani hap tedavisi uygulamak mümkün değildir. Bu yüzden insülin tedavisi uygulanması gerekmektedir. Eğer gestasyonel diyabet varsa yani başka bir deyişle diyabet tanısını gebelik sırasında aldıysa çoğunlukla gebelik bittiği andan itibaren, doğum gerçekleştikten sonra 48 saat içerisinde tedaviye ihtiyaç yoktur. Gestasyonel diyabet tanısı koyulduğu andan itibaren hasta yakından takip etmek çok önemlidir. Hastanın eğer mümkünse kan şekeri ölçümünü kendi kendine yapmasını, günde 7 defa kan şekeri ölçmesini, diyetine çok iyi uymasını ve eğer yaptırabilirse Fruktozamin denilen 3 haftalık kan şekeri ölçümünü gösteren testi yaptırmasını çok ister (48).

Fruktozamin bakılmıyorsa eğer 2 ayda bir mutlaka Hemoglobin A1c (HbA1C) değerine bakılması uzun dönemli kan şekerleri konusunda fikir sahibi olunmasında önem taşır. Ama gestasyonel diyabette olmazsa olmaz kuralı günlük kan şekeri takibidir. Hastanın bunu kendi kendine glikometre ile yapması gereklidir. Bu konuda hiç şüphesiz diyabet hemşireleri ve hekimleri size ihtimamı göstereceklerdir. Doğum gerçekleştikten sonra çoğu vakada insülin tedavisi ihtiyacı kalmaz; 48 saat içinde insülin tedavisi kesilir. Ancak gestasyonel diyabetik hastaların da izlenen çok önemli ve atlanan bir husus var:

Gestasyonel diyabet doğumdan sonra 6. ayda tekrar varlığı ve devamı açısından değerlendirilmesi gereken bir durumdur.

Doğumdan hemen sonra kan şekerleri normale inmiş olabilir ancak doğumdan sonraki 6. ayda mutlaka şeker yüklemesini yapıp diyabetin kalıcı olup olmadığını veya tekrarlayıp tekrarlamadığının emin olunması gerekir. Gebelikte bir kez gestasyonel diyabet olunmuşsa eğer sonraki gebeliklerde de gestasyonel diyabet geliştirme ihtimali çok yüksek olduğu bilinmektedir. Bu yüzden gebe kalmadan önce HbA1C'nin %6'nın altında olması, açlık ve tokluk şekerlerinin normal sınırlarda olması bebeğin ve annenin sağlığı açısından çok önemli bir durumdur (47).

### **2.1.3.1. Patogenez**

Gebelikte görülen insülin sensitivitesindeki anormallikler, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda glukoz toleransını daha da bozarken, daha önce normal glukoz düzeyi olan, ancak insülin rezervi kısıtlı seviyedeki kadınlarda artan insülin ihtiyacının karşılanamaması sonucu GDM oluşmasına neden olmaktadır.

GDM, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalmasıyla meydana gelmektedir. İnsülin yetersizliğine yol açan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni henüz bilinmemektedir.

Olası mekanizmalar olarak otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgısında meydana gelen bozulmalara yol açan genetik anormallikler, uzun süreli insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu sayılabilir (71,72).

### **2.1.3.2. Prevalans**

Gestasyonel diyabet prevalansı ABD'de yaklaşık %6-7 civarındadır (74). GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genel olarak tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı bir değişim göstermektedir.

Popülasyon özellikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test yöntemleri ve tanı şartlarının farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Fakat, artan ortalama anne yaşı ve fazla kilo nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artmakta olduğu bilinmektedir (75,78). 2010 yılında IADPSG (International Association of Diabetes and Preynancy Study Groups) tarafından önerilen yeni tarama ve tanı şartlarına göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (79).

### 2.1.3.3. Fetal ve maternal etkileri

**Tablo 3.** Fetal ve Maternal Etkileri (42).

<b>Fetal</b>	<b>Maternal</b>	<b>Neonatal</b>
Konjenital anomali	Spontan abortus	Respiratuar distress
Gelişme geriliği	Hiperglisemi	Hipoglisemi
Makrozomi	Hipoglisemi	Hiperbiliruinemi
Erken doğum	Uç organ hasarı	Serum elektrolit imbalansı
Doğum travması	Preeklamsi	Ölüm
	İdrar yolu enfeksiyonu	
	Kronik anemi	
	Sezaryen doğum	

Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır. Annenin açlık plazma glukoz (PG) düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) birinci ve ikinci saat plazma glukoz düzeyleri yükseldikçe, bu risklerde artış olmaktadır (42,43). Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklamsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış...); hayatın ileri zamanlarında artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir.

Gestasyonel diyabetli kadınlarda doğum sonrası glukoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerinde Tip 2 diyabetes mellitus oluşma riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir. GDM öyküsünün artmış kardiyovasküler risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu farkedilmiştir. Normal gebeliklerle karşılaştırıldığında diyabetik gebeliklerde hipertansif komplikasyon oranları daha yüksektir. Glisemik kontrol, GDM ciddiyeti ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine bağlı olarak preeklamsi riskinin %5-7'den %15-20'ye kadar artış gösterdiği tanımlanmıştır (102,103). GDM tanısı konmuş olan kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir (79,80).

Glukoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte fakat, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve makrozomiye neden olmaktadır.

Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asifiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle bu gebelerde sezaryen ile doğum önerilmektedir. Diyabetik olmayan gebelerde popülasyonda makrozomi görülme oranı %7-9 iken, GDM' li gebelerde bu oranın %20-45' e yükseldiği görülmektedir (81,82).

Konjenital anomaliler ve spontan düşük, pregestasyonel diyabette olduğu gibi major bir sorun olmasada; tanı konmamış Tip 2 DM oranının rölaf olarak yüksek (%10) olması nedeniyle konjenital anomali varlığının da ayrıntılı bir şekilde inceleme yapılmalıdır. Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik durumlar, neonatal solunum sıkıntısı ve ölü doğum da bildirilen diğer fetal sonuçlardır. Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür (83,85).

Son bulgular, GDM'nin kardiyometabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-inflamatuar süreçler ve insülin direncinde bulunan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Bebek kız ise, gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruziyet onun da kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riskini artırır. Gebelik sırasındaki bu metabolik programlama tüm dünyada hızlı bir artış gösteren tip 2 DM prevalansı üzerine kuşaklar arası bir etki oluşturuyor olabilir (88).

#### **2.1.3.4. Tarama ve tanı**

Tanı konmamış diyabet, erken gebelik döneminde fetusun yüksek glisemik değerlere maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa neden olmaktadır. Tüm dünyada artan obezite ve diyabet epidemisi, üreme çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 diyabet olgusu ile karşılaşmamıza neden olmaktadır. Tanı konmamış tip 2 diyabetli gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (92,93). Taramada açlık PG, random glukoz ve HbA1c kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak pregestasyonel diyabet araştırılır (94).

Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık plazma glukoz nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 g OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz değeri normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden test edilip değerlendirilir. Bu değerlendirmede 2 tür yaklaşım önerilmektedir.

**İki basamaklı yaklaşım:** İlk olarak 50 g glukoz yükleme ile tarama yapılır. Takiben 1. saat glukoz >140 mg/dl olanlarda tanısal amaçlı 100 g glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulanır.

**Tek basamaklı yaklaşım:** Tarama testi yapılmamaktadır.75 g glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test uygulanır.

#### 2.1.3.5. Glukoz yükleme testi

Son yemek zamanına bağlı olmadan o günün herhangi bir zamanında yapılabilir. 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi değerlendirilir.

Eşik değer olarak 140 mg/dl alındığında gestasyonel diyabetli kadınların %80-90'ı belirlenebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise OGTT gerekir.

Glukoz yükleme testi sonucu pozitif olan kadınlarda GDM tanısı için 100 g veya 75 g OGTT yapılmalıdır. Glukoz yükleme testinde 1.saat PG>180 mg/dl olması gestasyonel diyabet tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapmaya gerek yoktur.

**100 g oral glukoz tolerans testi:** Bu test sonucunda en az 2 değer yüksek olduğunda gestasyonel diyabet tanısı konulmaktadır.

Yükselmiş değerler için Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen eşik değerler kullanılmaktadır (95,98).

**75 g oral glukoz tolerans testi:** Tek bir yüksek değer GDM için tanı konulmasına yetecektir. Yüksek değerler için IADPSG tarafından önerilen değerler kullanılır. 75 g OGTT, 100 g OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli sayılan gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir.

Duyarlılığının daha yüksek olmasının nedeni, testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir değer yüksekliği yeterli olmasıdır (99). Gestasyonel diyabet taraması ve tanısal yaklaşımında halen ortak bir fikir birliğine varılamamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir veya iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.

Gestasyonel diyabet tanı kriterlerinin oluşturulmasında temel kabul edilen; O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. 1964 yılında önerilen bu kriterler, 752 asemptomatik kadında uygulanmış 3 saatlik OGTT verilerine göre belirlenmiştir. Ancak bu kriterler postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulmasına rağmen, daha çok gestasyonel diyabette tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

O'Sullivan ve Mahan'ın çalışmasında glukoz tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile ölçülmüştür. 1979'da NDDG glukoz ölçümü için plazma kullanılması gerekliliğini bildirmiş ve yöntemlerdeki değişimlere göre eşik değerleri ayarlayarak daha yüksek eşik değerleri önermiştir. Bunun sebebi, plazma glukozunun tam kana göre %11

daha yüksek olmasıdır.

Carpenter ve Couston ise daha eski bir glukoz analiz yöntemi olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri daha da düşürmüştür.

Oluşturulan bu kriterlerin, temelde ileride hiperglisemi gelişebilecekleri belirleyebilme amacıyla oluşturulmuş olması ve gebelik sırasındaki hipergliseminin maternal/fetal sonuçlarının ne olacağı tam olarak bilinmiyor olması sebebiyle Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması planlanmıştır (42).

23000'den fazla gebede uygulanan 75 g 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendiren prospektif, gözlemsel bir çalışma olan HAPO verilerine göre maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu belirlenmiştir (42).

HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 g glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır.

Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değerin tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir. Ancak, IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsada; birçok toplulukta GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında ciddi bir artış yapacağından oldukça tartışma yaratmış ve evrensel bir kabul görmemiştir. ADA 2011'de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir (49).

Mart 2013'de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı'nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesi kararına varılmıştır.

ACOG, 2013'de yenilenen son klavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (95). Son dönemlerde, WHO ve Endokrin Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir. ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısıl algoritm önerilmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ise, 24-28. Haftalar arasında 50 g glukoz yükleme yapılmasını, 1.saat kesim noktası 140-180 mg/dl arasında

olanlarda 75 g glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir. 50 g glukoz yükleme 1.saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmasına gerek yoktur (50).

Gestasyonel diyabet tanısı için 75 g OGTT de en az 2 ölçümün yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (0.st  $\geq$ 95 mg/dl; 1.saat  $\geq$ 180 mg/dl; 2.saat  $\geq$ 155 mg/dl)

#### 2.1.3.6. Gestasyonel diyabet için risk faktörleri

##### Şişmanlık

- Önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü
- Daha önceden iri bebek (makrozomik fetus) doğurmuş olmak
- Önceki gebeliklerde doğumsal anomalili bebek dünyaya getirmiş olmak
- Nedeni bilinmeden ölü doğum yapmış olmak
- 35 yaş üstündeki gebeler
- Ailede diyabet ve/veya yüksek tansiyon bulunması

Açlık kan şekerinin 105 mg/dl' nin, tokluk şekerinin 120 mg/dl' nin üzerinde olmasıdır.

Gestasyonel diyabetin anne ve fetusta yarattığı sorunlar en azından taranması gereken bir durumun varlığını göstermiştir. Ancak taramanın nasıl, ne zaman, kime yapılması gerekliliği konusunda maalesef tüm dünyada kabul edilmiş standart bir yöntem bulunmamaktadır. Hatta Birleşik Devletler ve Avrupa da bazı guruplar gestasyonel diyabeti taramanın biraz pahalı ve kesin kanıtlara dayanmadığı için yapılmasını gerekli olmadığı düşünmüşlerdir (51).

Fakat bu konuda pek çok araştırma yapmış Coustan' in işaret ettiği gibi "bilimsel kanıtlar taramayı desteklemiyor" önermesinin "bilimsel kanıtlar taramamayı öneriyor" anlamına gelmemektedir.

Ayrıca hekimler pek çok durumda düzey I kanıtlara (uygun çift körlü, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmiş kanıtlar) göre hareket etmemektedir. ACOG'un 1996 yılında kadın doğum hekimleri arasında yaptığı bir çalışmada, hekimlerin %94' ünün tüm gebelere GDM taraması için bir glukoz tolerans testini önerdikleri ortaya çıktı. Bir hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Perinatal morbidite glukoz intoleransının derecesine bağlı ise yüksek riskli grupta mümkün olduğunca erken tarama yapmak mantıklı bir yaklaşımdır (52).

1980'lerden beri diyabet taraması üzerine çeşitli çalışma gurupları oluşturulmuş ve taramada bir fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır. 1998'den önce Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Birinci, İkinci ve Üçüncü Uluslararası Diyabet Çalışma guruplarının önerdiği gibi genel taramayı öneriyordu. 1994 yılında iik kez Seçici tarama, Amerikan



Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tarafından genel taramaya ek olarak 30 yaşının üzerinde gebelere ve 30 yaşın altında ancak risk faktörü olan gebelere önerilmeye başlandı.

Amerikan Koruyucu Hizmetler Gücü (U.S. Preventive Services Task Force) ise GDM için genel veya seçici taramanın yeterince kuvvetli kanıtlara dayanmadığından önermiyordu. 1997' de ADA'nın "Diyabetes mellitusun tanısı ve sınıflanmasında Uzmanlar Komitesi Raporu" tarama hakkındaki görüşleri değiştirdi. Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu 1998' de GDM için risk faktörlerini tanımladı ve seçici gestasyonel diyabet taramasını önerdi. En son 2003 yılındaki ADA Ekspertler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir (53).

#### **2.1.4. Gebelikte Aşikar Diyabetin (Pregestasyonel diabetes mellitus) Tanısı**

Belirgin glukoz tahammülsüzlüğü olan; hiperglisemi, glukozüri, poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidozun varlığında, veya herhangi bir saatte bakılan venöz kanda glukoz düzeyi 200 mg/dl' yi aşıyorsa tanıyı koymak kolaydır. Ancak bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda, gebelikte tanı zor olabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1999' da aşikâr diyabet için açlık glukozunun eşik değerini 126 mg/dl olarak değiştirmiştir. (Bu eşik değerin üzerinde retinopati riskinin anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir).

Sheffield ve arkadaşlarının diyabetik kadınlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 24 haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınlardaki gebelik süresinde gestasyonel diyabetten çok aşikar diyabete bağlı geliştiğini düşündürmektedir (67).

#### **2.1.5. Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM)**

Gebelikten önce var olan diyabete Pregestasyonel Diabetes Mellitus denir. Tip I ve Tip II diyabetin görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikten önce olan diyabetin tanısında; poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı, klasik semptomlar ve herhangi bir zamanda bakılan plazma glikoz konsntrasyonunun >200 mg/dl veya açlık plazma glikoz değeri >126 mg/dl veya OGTT'de 2. saat plazma glikoz değerinin >200 mg/dl olmasıdır. Bu değerlerden herhangi biri pozitif ise testlerden herhangi biri tekrarlanarak tanı kesinleştirilir (66).

Gerek pregestasyonel, gerekse gestasyonel diyabet gebelik sırasında bir çok soruna neden olur. Normal popülasyonda da görülen bazı gebelik komplikasyonları özellikle White D, F, R, H, T gibi kronik komplikasyonlar çıkmış diyabetiklerde daha fazla görülür

ve daha ağır seyreder. Gestasyonel diyabet; morbidite ve komplikasyonların en az ve en hafif derecelerde beklendiği grubu oluşturur. Maternal ve fetal morbiditeyi arttıran bu sorunlar metabolik, gestasyonel ve fetal olarak üç grupta toplanabilir.

## **2.1.6. Metabolik Komplikasyonlar**

### **2.1.6.1. Akut metabolik komplikasyonlar**

- a) **Hipoglisemi** : Bu komplikasyon özellikle insülinle tedavi edilen diyabetlilerde sık görülen bir problemdir. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemizeye bağlı olan kalori alımındaki azalma hipoglisemi riskini arttırabilir
- b) **Hiperglisemi**: Gebelik açlığı hızlandırır ve ketogenez değerini arttırır. Bu yüzden diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glikoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha da hızlı gelişebilir (65).

### **2.1.6.2. Kronik komplikasyonlar**

- a) **Retinopati**: Diyabetik retinopati 24-64 yaş arasında görülen körlüğün en önemli sebebidir. Retinopati prevalansı diyabetin süresi ile ilişkilidir.
- b) **Nefropati**: Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin ana sebebidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %20-40' ında nefropati gelişir. Temelde kapiller harabiyetle ortaya çıkan glomerüloskleroz vardır.

Diyabetiklerdeki nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. HBA1c düzeyi %10' u aştığında diyabetik nefropati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski %60' a kadar çıkar.

- c) **Nöropati** : diğer komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetin süresi ile nöropati riski artmaktadır. Mononöropati, simetrik polinöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç tipi vardır (65).

### **2.1.6.3. Gestasyonel komplikasyonlar**

- a) **Preeklampsi**: Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde rastlanılmaktadır ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampsi diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artığına rastlanmıştır.
- b) **Polihidroamnios**: Diyabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse fazla miktarda amniotik sıvı oluşur. 2000' ml nin üzerindeki değerler polihidroamnios olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik gebelerin %10-20' sinde karşımıza çıkar. Diyabetli olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, diyabetlilerde polihidroamnios insidansının

30 kat arttığı farketilmiştir.

c) **Üriner Enfeksiyonlar:** Gebelikte artan glomerül filtrasyon hızına bağlı olarak hemen hemen 300 mg/gün glikozüri normaldir. Diyabetik gebelerde bu oran daha da artar. Hormonal etkilerle idrar yollarında dilatasyon, şeker içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna neden olur. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diyabetli gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar (68).

d) **Preterm Doğum:** Fetal iyilik hali ve matüriteye dair testler yokken açıklanamayan fetal ölümleri önlemek için diyabetiklerde preterm doğum bilinçli olarak uygulanmaktaydı.

Günümüzde bu uygulama terk edilmiş olmasına rağmen diyabetiklerde hala preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite 14 ciddi bir problemdir. Gebelikten önce varolan diyabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir.

Preterm eylem için kullanılan beta mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde tokoliz için magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse kan şekerleri daha iyi kontrol edilmelidir.

#### 2.1.6.4. Fetal komplikasyonlar

İnsülinin 1922 de keşfi, obstetri ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler diyabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi hemen hemen 30 kat azaltmıştır. Maternal öglisemiye sağlamadaki gelişmelerle diyabetik gebeler miada kadar takip edilebilmiş ve böylece iyatrojenik respiratuar distres sendromu oranları azalmıştır (68,69).

Bütün bu gelişmelere karşın diyabetik kadınlardaki perinatal mortalite oranları, halen, diyabetik olmayanların hemen hemen iki katıdır.

a) **Abortus: Diabetik** kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca klas C, D, F ye doğru çıktıkça abortus sıklığı artmaktadır.

Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemi kontrolüyle düşük riski normal popülasyondaki oranlara düşer. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse hasta daha sıkı bir şekilde takip edilmelidir.

b) **Konjenital Anomaliler: Genel** popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır

ve diabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm sebebidir. Her sistemde anomaliler görülebilse de diabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen fakat diyabete has bir anomalidir.

Paternal diyabet, normoglisemik anne ya da birinci trimester sonrası gelişen gestasyonel diyabet varlığında konjenital anomali oranında artış görülmemesi 15 embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün patogeneizde ana rolü üstlendiğini göstermektedir. Birinci trimesterde

HbA1c düzeyi yüksek bulunan gebelerde konjenital anomalilere daha sık görülmektedir. HbA1c düzeyi arttıkça anomali görülme oranı da artmaktadır (70,71).

## **2.1.7. Tedavi**

### **2.1.7.1. Tıbbi beslenme tedavisi**

Tüm gebeler medikal beslenme tedavisi (TBT) almalıdır. TBT'nin ana hedef normoglisemiye sağlamak, ketozisi engellemek, annenin vücut kitle indeksine göre yeterli kilo artışını sağlamak, fetal iyileşmeye fayda da bulunmaktır.

TBT üç ana ve üç ara öğünden oluşmalıdır. Gece yatarken alınan ara öğün gece ketozisini önler. Kalorinin %33-40' ı karbonhidrat, %20' si protein ve %35-40' ı yağdan oluşmalıdır. Klinik pratikte gebelerin günlük kalori gereksinimi 1800-2500 kcal/gündür. Günlük kalori ihtiyacı standart kilolularda 30 kcal/kg/gün iken, fazla kilolular 2225 kcal/kg/gün, morbid obezler 12-14 kcal/kg/gün ve zayıf olanlarda ise 40 kcal/kg/gün olmalıdır (48).

### **2.1.7.2. Egzersiz**

Egzersiz kas kütlesini artırır ve dokuların insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Açlık ve tokluk kan glukozunu düşürür. Vücudun üst kısım kaslarını çalıştıran ve gövdeye en az mekanik stres veren egzersizler tercih edilmelidir. Yapılan egzersiz uterus kontraksiyonlarına sebep olmamalı, maternal hipertansiyon yaratmamalı, fetusu strese girmemelidir. Egzersiz sırasında sırt üstü yapılan egzersizlerden fetal hipoksiye neden olacağından yapılmaması gerekir (41).

### **2.1.7.3. Farmakolojik tedavi**

Tıbbi beslenme tedavisi ile normoglisemi sağlanamamışsa antihiperglisemik ajanlara başvurulmalıdır. Farmakolojik tedaviye başlamak için en iyi seviyedeki eşik değer kanıtlanmamıştır (44). Ancak TBT' ye rağmen APG > 95 mg/dl, 1. saat PG > 140mg/dl ve

2. saat PG > 120 mg/dl ise farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir. Gebelerde farmakolojik tedavide insülin kullanılır (45,46).

#### 2.1.7.4. İnsülin

Gestasyonel diyabet tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır. İnsülin tedavisi başlamak için gebelerin hospitalizasyonu zorunda değildir. Total insülin ihtiyacı ilk trimesterde 0.7 Ü/kg, ikinci trimesterde 0.8 Ü/kg, üçüncü trimesterde 0.9 Ü/kg, termde (36- 40. h;) 1.0 Ü/kg, ciddi obez kadınlarda 1.5-2.0 U/kg' dır.

Total insülin dozunun % 50'i bazal insülin [nötral protamin hagedorn (NPH)], geri kalan % 50 eşit olarak öğün öncesi kısa ya da hızlı etkili insülin olarak başlanabilir (45). Düşük antijeniteli insülin preparatı kullanımı insülin antikorlarının transplasental geçişini minimize eder.

İnsan insülinleri en az immünojenik olan insülin preparatlarıdır ve gebelikte güvenli bir şekilde kullanılabilirler (44). Hızlı etkili insülin analoglardan lispro ve aspartın kabul edilebilir güvenlik protokolleri vardır ancak minimalde olsa plasental geçişleri söz konusudur. Regüler insüline göre daha az postprandial hipoglisemi yaparlar ve gebelikte kullanılabilirler. Uzun etkili analog insülinlerden detemirin 2012' de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebelikteki kullanım kategorisi C' den B' ye yükseltildi (46).

Fakat şimdilik gebelikte bazal insülin olarak NPH yerine detemirin rutin kullanımı önerilmemektedir (45). Glulisin, glarjin ve karışım analog insülinlerin ise gebelikte kullanımı ile ilgili yeteri kadar güvenlik verileri bulunmamaktadır.

#### 2.1.7.5. Oral antidiyabetikler

Sülfonilüreler (SU); birinci kuşak SU'lerden tolbutamid ve klorpropamid plasental geçiş göstererek neonatal hipoglisemi ve makrozomi riskini artırmaktadırlar. İkinci kuşak SU grubu ilaç olan gliburidin ise insan plasentasından çok az geçtiği gösterilmiştir ve gebelikte kullanılabileceği gösterilmiştir (85).

Ancak gliburid kullanan sestasyonel diyabetli hastaların optimal kontrolü için daha sonra insüline ihtiyaç duyulacağı da göz önünde bulundurulmalıdır.

- a) **Akarboz;** Gastrointestinal sistemde etki gösterir ve sistemik absorpsiyonu minimum seviyededir. Transplasental geçiş ile ilgili verileri eksik olduğundan gebelikte kullanımı önerilmemektedir (47).
- b) **Metformin;** Karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır ve hipoglisemiye neden olmaz. Sestasyonel diyabetli hastalarda insülin ile karşılaştırıldığında neonatal komplikasyonlar açısından farklılık gözlemlenmiştir.

Metformin plasentayı geçer ve fetal konsantrasyonları maternal konsantrasyonlardan oldukça yüksek saptanmıştır (48).

- a) **Thiazolidinedionlar;** insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetiklerdendirler. Plasentayı geçtikleri bildirilmekte olup gebelikte kullanımları önerilmemektedir

## **2.2. Paraoksonaz ve Aril Esteraz**

Paraoksonaz 1 (PON1, EC.3.1.8.1) ve arilesteraz aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer enzimlerdir. Paraoksonaz kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen, arildialkilfofostafaz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir.

Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişkenliğin molekülün 192. pozisyondaki amino asit farklılığından kaynaklandığı gösterilmiştir. Arilesteraz enzimi ise paraoksonaz gibi organofosfatları detoksifiye edebilir ama onun gibi genetik polimorfizm göstermez.

Her iki enzimin doğal substratı farklı olmasına rağmen paraoksonaz enzimi arilesterazın substratı olan fenilasetatı hidroliz etmez, böylece hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesi gösterme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, plazma yüksek-dansiteli lipoproteine (HDL) bağlı, antioksidan bir enzim olan paraoksonazın düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'yi serbest radikallerle oluşan oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir.

PON1 enziminin karaciğer, böbrek, ince barsak ve beyin başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunduğu, enzimin aktivitesinin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir. Genetik olarak paraoksonaz enzim aktivitesini etkileyen, 192. ve 55. pozisyonundaki aminoasit farklılığından kaynaklanan iki yaygın polimorfizm bulunmaktadır. Diyet, gebelik, hormonlar ve sigara kullanımı serum paraoksonaz düzeyini etkiler.

### **2.2.1. Tarihçe**

Paraoksonaz, ilk olarak 1953 yılında Aldridge (2) tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak bulunmuştur. Paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksone yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak isimlendirilmiştir. 1985'lere kadar paraoksonazın nörotoksik olan organofosfatlar

üzerine etkisi incelenmiş, saflaştırılması yapılmış ve detoksifikasyondaki rolü araştırılmıştır (3).

1985 yılında Mackness ve ark.(5) ilk olarak HDL-ayırımı için santrifüj rotorunu geliştirirken, HDL-kolesterol ayırımı sırasında lipoprotein fraksiyonunda arilesteraz aktivitesine denk gelmişlerdir. 1988 yılında Mackness ve ark., PON1'in HDL üzerinde Apo AI'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini ve 1991 yılında LDL üzerindeki lipoperoksit birikimin azalttığını bulmuşlardır (6).

Sonraki yıllarda, farklı kardiyovasküler hastalıklarda enzim aktiviteleri incelenmiş, lipoproteinlerle ve lipid peroksidasyonu ile ilişkisi araştırılmış ve enzimin aminoasit dizisi gösterilmiştir (7). Paraoksonaz (PON1, arildialkilfosfataz) ve arilesteraz (ARE) her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılandığında, yapılan çalışmaların sonunda insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem ARE hem de PON1 aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine rağmen ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim olmamaktadır. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına rağmen PON1 enzimi ARE' nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme özelliğine sahiptir.

Ayrıca paraoksonaz ve arilesterazın iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve ve alkil halojenürleri hidroliz etmesidir. PON1 enzimi antioksidan görevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen esas proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (8).

### **2.2.2. PON Genleri ve Proteinleri**

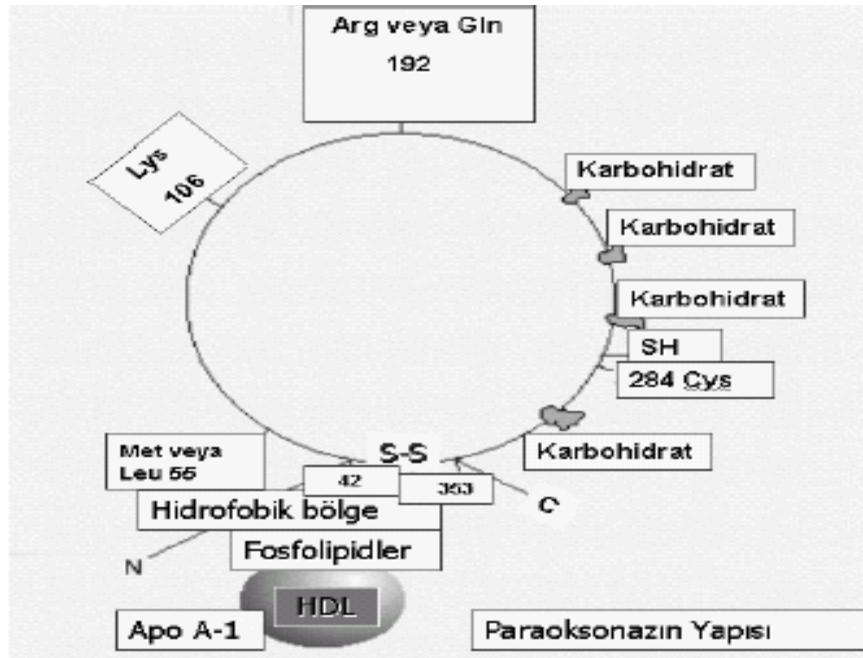
Memeli türleri arasında geniş bir dağılıma sahip olan paraoksonaz proteinleri, balıklarda, kuşlarda ve eklem bacaklılar gibi omurgasızlarda bulunmamaktadır (8). İnsanlarda ve farelerde aynı kromozom üzerinde, birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON1, PON2, PON3) bulunmaktadır. Farelerde altıncı kromozom üzerinde yerleşen PON geninin, insanlarda yedinci kromozomun uzun kolunda, q21.3 bölgesinde yerleştikleri bildirilmektedir.

Üç PON proteininin aminoasit dizileri arasında yaklaşık % 53 oranında homoloji bulunmaktadır ve dokulardaki ekspresyonları ve dağılımları birbirinden farklılık gösterir (10). PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz etmedikleri ifade edilmiştir (11). PON1'e ait mRNA'nın karaciğer yanı sıra

böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında da bulunduğu gösterilmiş ve PON1'in, bu dokuların hepsinde endotelial tabakada lokalize olduğu, immünohistokimyasal yöntemlerle test edilmiştir.

Hemen hemen tüm dokularda görülen ve paraoksonaz mRNA'ya göre, dokular arasında daha geniş bir dağılım gösteren PON2 geninin protein ürünleri henüz bilinmemektedir. Son yıllarda tavşan karaciğeri ve serumundan saflaştırılan ve bir laktonaz olduğu tanımlanan PON3 gen ürününün, en çok plazmada, HDL yapısında bulunduğu bildirilmektedir (1).

### 2.2.3. PON1'in Kimyasal Yapısı, Polimorfizmi ve Substratları



Şekil 1. Pon1'in kimyasal yapısı (26).

İnsan serumundan saflaştırılan paraoksonaz, minimum 43 000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8' ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (27).

PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür (26).

Bununla birlikte, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin silik yapıda olmasına neden olmaktadır.

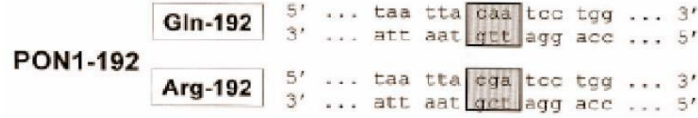
Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen paraoksonazın HDL yapısında yer aldığı daha öncede söylemiştik.



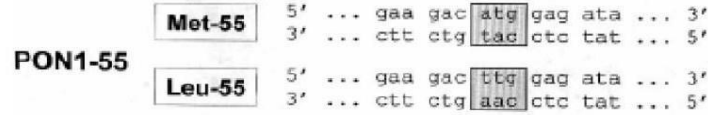
Paraoksonaz, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir.

PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1 (Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. PON1, 2 tipte genetik polimorfizm gösterir (27,28).

### *PON1-192 Polimorfizm*



### *PON1-55 Polimorfizm*



Şekil 2. Pon1'in genetik polimorfizmleri (34).

**192-polimorfizmi:** mRNA yapısında 192. konumda bulunan amino asit (glutamin-Q- veya arginin-R-)'in cinsine göre, enzimin Q (Tip A) veya R (Tip B) izozimleri oluşmaktadır.

**55-polimorfizmi:** 55. konumda bulunan amino asit, Lösin (L) ya da metiyonin (M) olabilmektedir.

PON1'in başlıca substratları arasında, organofosfat ve organofosfimat bileşikleri, somon, sarin gibi sinir gazları, aromatik karboksilik asit esterler, doymamış alifatik esterleri ve laktonlar sayılabilir (26,34,35).

#### **2.2.4. Katalizlediği Reaksiyonlar ve Substratları**

Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat çeşitliliği gösterebilmesine rağmen, fizyolojik substratı halen tam olarak belirlenememiştir. Fakat arilesteraz, organofosfataz ve laktonaz aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur. Söz konusu aktivitelerin tümünün, ya birden fazla aktif merkezde veya tek bir aktif merkezde gerçekleştiği, ayrıca substrat seçiciliğinin nasıl belirlendiği halen belirlenememiştir.

### **2.2.5. Paraoksonazın Sentez ve Sekresyonu**

İnsanlarda paraoksonazın sentez ve sekresyonunun karaciğerde olduğu düşünülmektedir. Enzim aktivitesi fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Sıçanlarda ise özellikle karaciğer, akciğer, kalp, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunmaktadır (15). Serum paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin hemen hemen yarısı kadardır. Erişkin düzeyine doğumdan yaklaşık bir yıl sonra ulaşmakta ve yaşam boyu değişmeden aynı düzeyde kalmaktadır (8). Erkek ve kadınlar arasında serum HDL konsantrasyonlarında belirgin bir fark olmasına karşın insan serum paraoksonaz aktivitesi yaş ve cinse bağlı değişkenlik göstermez (8,16). Serum düzeyleri zaman içinde stabil iken, enzimatik aktivite bireyler arasında 10–40 kat değişim göstermektedir (12,17).

Bu değişkenliğin bir sebebi PON geninin kodlama ve promotör bölgelerinde çok sayıda polimorfizm göstermesidir. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. Proaterojenik diyetin paraoksonaz aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (10). Sigara içiminin paraoksonaz derişimi ve aktivitesini azalttığı ve bu etkinin geri dönüşüm olmadan olduğu belirtilmiştir. Sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını ayarlayarak, paraoksonaz enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (18).

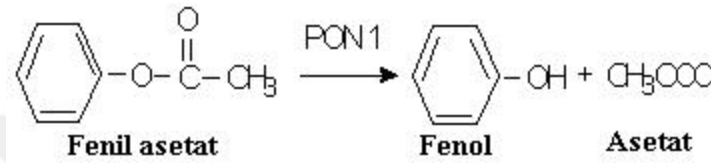
Serum paraoksonaz düzeyleri ayrıca akut faz reaktanları, gebelik, alkol, statin tedavisi ve Apo AI metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (19). Karaciğerde sentezlenen paraoksonaz enzimi dolaşımında HDL yapısında yer almaktadır. Sentezlendikten sonra PON1 insan hepatosit (Huh-7) hücrelerinin hücre membranının dış yüzeyinin içinde yer aldığı saptanmıştır (20). Enzimin membrandan salınımı uygun alıcı yokluğunda gerçekleşemez. Yapılan çalışmalarda bu alıcının lipid kompleks olduğu saptanmıştır.

Alıcı lipid kompleksin yapısı değişken olabilir, fakat fosfolipidler en önemli komponentidir. Bu fosfolipid kompleksler paraoksonazın hücrelerden salınımını başlatır. HDL en optimal alıcı olarak görülmektedir. “Desorpsiyon” mekanizmasına göre paraoksonaz hücrelerin dış membranına yerleşmekte olup, oradan da HDL’ye lipoproteinin hücre membranı ile geçici birleşmesi sonucunda taşınmıştır. HDL’nin membranla etkileşmesinin reseptör aracılı olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörün çöpçü reseptör B1 olabileceğine inanılmaktadır. Apo AIHDL’nin temel yapısal peptididir. Paraoksonaz ile Apo AI’in yakın bağlantısı, bu apolipoproteinin paraoksonaz sekresyon sürecinde önemli olabileceğini düşündürmektedir (21).

### 2.2.6. Paraoksonaz Reaksiyonu

Organofosfat bileşiklerinden paratyonun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,odietil- o-p-nitrofenil fosfat), enzime adına verdiği gibi, aktivite tayininde de en fazla kullanılan substratlardan birisidir (36). Paraoksonazın hidrolik aktivitesiyle açığa çıkan p-nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, paraoksonaz aktivitesi spektrofotometrik olarak test edilebilmektedir (26).

### 2.2.7. Arilesteraz Reaksiyonu



Şekil 3. Arilesteraz Reaksiyonu (40).

Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır.

Son yıllarda paraoksonazın laktonaz aktivitesi üzerinde de durulmaktadır. Endojen bileşiklerin lakton formları ile spironolakton, mevastatin, simvastatin ve lovastatin gibi lakton içeren ilaçların paraoksonaz tarafından hidroliz edildiği gösterilmiştir (40).

Bununla birlikte, paraoksonazın gliserofosfolipid peroksitleri, kolesteril ester hidroperoksitleri ve hatta H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi redükleyebileceği bildirilmektedir.

Paraoksonaz, LDL yapısındaki fosfolipidlerin sn-2 konumunda bulunan ve oksidasyona uğramış poliansatüre yağ asitlerini hidroliz edebilmektedir (35).

### 2.2.8. PON1'in Fonksiyonları

**Ksenobiyotik Metabolizması Üzerine Etkisi:** Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunu sağlayan oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon gibi reaksiyonların sıklıkla böbreklerde ve özellikle proksimal tübüllerde gerçekleştirilmektedir.

İmmunohistokimyasal olarak, glomerüler yumak ve proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde lokalize olduğu gösterilen paraoksonazın, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonuna fonksiyonel katkısının olabileceğini akıllara getirmektedir.

Renal epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON1'in benzer intrasellüler dağılıma sahip olması; ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda ve toksik etkilerine karşı organizmanın korunmasında paraoksonazın önemli rol oynayabileceği düşüncesini desteklemektedir (34).

**Organofosfatlara Karşı Koruma (Hidrolitik Aktivite):** Paraksonazın en iyi bilinen fonksiyonu, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmesidir. İnsektisit olarak yaygın olarak kullanılan paratyon ve klorpiroposokson gibi organofosfat bileşikleriyle somon ve sarin gibi sinir gazları, paraoksonazın başlıca substratlarıdır (27,34,35).

Ancak, memelilerde bulunan paraoksonazın bu substratlara karşı afinitesi düşük olduğundan, tarımsal alanda çalışanlarda organofosfat zehirlenmelerine sık rastlanır. Bununla birlikte, kronik olarak düşük dozda organofosfat türevlerine maruz kalanlarda, paraoksonazın daha etkili olduğu bildirilmektedir (41).

Organofosfatlara karşı koruma, PON1'in sadece kan ya da doku düzeylerine değil; izoenzimlerine de bağlıdır.

PON1'in, organofosfatları ve diğer organik esterleri hidroliz edebilme kapasitesi, kişiler arasında geniş varyasyon gösterir. R tipi, Q tipine göre paraoksonun hidrolizinde daha etkili olmasına rağmen; organofosfatların çoğu, Q izoenzimi ile daha iyi hidroliz edilirler (27).

Organofosfatlar, PON1'in yanı sıra, sinapslarda ve nöro vasküler kavşaklarda psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi Besterazların da substratlarıdır.

**Bakteriyal Endotoksinlerden Kaynaklanan Toksikiteye Karşı Koruma:** Son yıllarda, HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı savunmada rol oynadığı; bakteriyal lipoprotein polisakkarid ile makrofaj spesifik protein CD14 arasındaki etkileşimin, HDL tarafından henüz bilinmeyen bir mekanizmayla önlediği düşünülmektedir.

Böylece, karaciğer ve böbrek yetmezliğine, septik şokun çeşitli semptomlarına ve hatta ölüme yol açabilen TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı engellenmektedir. PON1'in sitokinlerin salınımının önlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (27).

**LDL ve HDL Oksidasyonunun Önlenmesi:** Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir.

PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir.

PON1'in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL'nin inhibitör etkisinde, metal iyon şelasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili

olabileceği ileri sürülmektedir. HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir (51).

HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir.

PON1' in, Cu<sup>2+</sup>' nin indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetitif PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve Cu<sup>2+</sup>' nin indüklediği HDL oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını artırdığı da bildirilmiştir (55).

PON1 Alloenzimlerinin (Q ve R) LDL Oksidasyonundaki Yeri: PON1 Q ve PON1 R alloenzimlerinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesine sahip olduğu ve PON1 Q'nun, LDL'yi oksidasyondan korumada R alloenzimine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (56).

### **2.2.9. Klinik Önemi**

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, aterosklerozun patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da aterom plağı gelişmektedir (57).

Bu sürecin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi ateroskleroza karşı savunmada öncelikle gereklidir PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin (kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üzerine de etkilidir.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (35,58). Ayrıca, Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu ve kronik renal yetmezlikli hastalarda PON1 aktivitelerinin düştüğü bildirilmiştir.

### **2.2.10. PON 1'in Substratları**

Paraoksonaz tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson

ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir.

Parokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem Aril esteraz aktivitesini hem de Paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (1).

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünölmektedir.

İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2- arşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görölmüştür (67).

### **2.2.11. PON1 ve Diyabet**

Tip 1 ve Tip 2 diyabette PON1 aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalmanın diyabetik hastalarda okdidatif stresin artması sonucu antioksidan kapasitenin azalmasına bağılı olabileceği düşünölmektedir.

Aktivite üzerindeki etki muhtemelen genotipten bağımsızdır. Bununla birlikte PON155L'nin diyabetik retinopati ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve PON1192R daha çok kardiyovasküler hastalığıolan diyabetiklerle ilişkilidir. L55M polimorfizmi ise azalmış glukoz toleransı, pankreas hücre harabiyeti ve artmış insülin rezistansı ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Diyabetiklerde PON1'in azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünölebilir. Glikasyon hem PON'u inaktive eder hem de HDL üzerindeki lipid peroksidasyonun arttırır. Glike HDL oksidasyona da dirençsiz hale gelir. Yüksek glukoz seviyesi olan sağlıklılarda da PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (65).

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Materyal**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Polikliniklerine gelen hastalarda gestasyonel diyabet tanısı konan gebelerin sezaryen doğum da kordon umbilikal venden 5cc kanı sarı jelli tüplere alınan kanlar 4000prm de 10 dakika santrifüj edilip –20 °C de muhafaza edildi. Kanlar paraoksonaz ve arilesterea kiti ile spektrofotometrik ölçüm yapıldı

##### **3.1.1. Kullanılan Malzemeler**

Paraoksonaz kiti (Rel Assay Diagnostics) Arilesteraz kiti (Rel Assay Diagnostics)  
Schimadzu-2 spektrofotometre  
NüveNF 1200 santrifüj cihazı Vortex  
Transferpette 100-1000 µl otomatik mikro pipet Transferpette 10-100 µl otomatik mikro piter

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1. Denek seçimi**

Çalışmaya Kahramanmaraş Tıp Fakültesi hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları kliniğine başvuruda 39 Gestasyonel Diyabet tanısı konmuş gebe ve kontrol gurubu olarak 40 GDM olmayan gönüllü gebe alındı.

##### **3.2.2. OGTT hazırlığı**

1. Testten en az üç gün öncesinde hasta günde en az 200 g karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) infeksiyon gibi OGTT sonucunu etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların iyileşmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali,

feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.

4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinic asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.

### **3.2.3. OGTT yapılışı**

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. O. dakikada ilk kan örnekleri alınır.
2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 g glikoz hastaya içirilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmaktadır. Bununla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)' nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90.,120. dk) kan örneği alınmasında yararlı olacaktır. Reaktif hipoglisemiden şüphelenilen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır.

Test süresince sigara içmek, fazla yürümek ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır.

Gestasyonel diyabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 g glikoz içirilerek tarama testi yapılır. Test öncesi herhangi bir hazırlığa gerek duyulmaz. Bir saat sonraki kan şeker düzeyi 140 mg/dl veya üstünde ise 100 g glikozla test yenilenmesi gerekir. 100 g glikoz ile yapılan testte değerlerden ikisinin bir arada bulunması gestasyonel diyabet tanısını koydurur. KDH kliniğine başvuran AKŞ ile OGTT tahlilleri sonucu gestasyonel diyabet tanısı konmuş hastalar doğuma kadar takip edildi.

### **3.2.4. Örnek toplanması**

Sezaryenla doğum kararı alınan hastaların doğum sırasında kordonda ki umbilikal venden jelli sarı tüplere 5 cc kan alındı.

Bu kanları daha sonra 4000 RPM de 10dk santrifüj edildi

-20 °C derin dondurucularda analiz zamanına kadar saklandı.

İstenilen hasta sayısına ulaşıldıktan sonra aynı yaş gurubundan GDM tanısı konmamış 40 gebenin sezaryen doğum sırasında kordondan alınan 5cc kanı aynı santrifüj ve saklama yöntemi kullanıldı. Yeterli sayıya ulaşıldığında analiz kısmına geçildi.



### 3.2.5. Paraoksonaz Analizi

Paraoksonaz kiti reagent1 ve reagent2 olmak üzere iki solüsyondan oluşur.

**Tablo 4.** Paraoksonaz reagent karışım oranları

Hasta Serumu	10 µl
Reagent 1	200 µl
Vortexte Karıştırma	
Reagent 2	10 µl

2-8 °C' de muhafaza edilen paraoksonaz kiti ile yapılan bu çalışmada toplanan Gestasyonel Diyabetli ve kontrol grubu hastaların santrifüj edilerek elde edilen serumlarından 10 µl örnek alınıp reagent 1 kitinden 200 µl alınarak epondorf tüpünde vortex yöntemiyle karıştırıldı. Daha sonra 30 saniye bekleyip 412 nm de spektrofotometrik ölçüm yapıldı ve A1 absorbans değeri bulundu.

Reagent 2'de ilave edildikten sonra 150 saniye bekleyip tekrar 412nm de ölçüm yapıldı ve A2 absorbans değeri bulundu.

$$\Delta\text{Abs}=(\text{Abs at 150 second})-(\text{Abs at30 second}) \Delta\text{Abs}/\text{min}= \Delta\text{Abs}/2$$

$$\text{Result}= (\Delta\text{Abs}/\text{min})\times 22/18290 \text{ Units}= U/l$$

A2-A1 ile 2 dakikadaki absorbans değeri elde edildi.  $A2-A1 \div 2$  ile 1 dakikadaki değer  $\times 22 \div 18290$  ile U/l ye çevrildi. Daha sonra kitin faktör değeri 1294 ile çarpılarak sonuç değerleri elde edildi.

Serum paraoksonaz aktivitesinin hesaplanması: İlk 30 saniye boyunca absorbanstaki değişim dikkate alınmadı. Son 150 saniye boyunca olan absorbans değişiminden 1 dakikadaki ortalama absorbans değişimi ( $\Delta A$ ) hesaplandı. Molar absorbtivite ( $\epsilon: 1294 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) kullanılarak sonuçlar U/ml birimiyle rapor edildi.

### 3.2.6. Arilesteraz Analizi

Arilesteraz kiti reagent 2 ve reagent 3 solüsyonlarından oluşur. Bu çalışmada iyonize su ile reagent2 ve reagent3 ten orantılı bir karışım yapılarak reagent 1 elde edildi.

8ml'li reagent 2, 15 ml'lik reagent 3 alınarak üzerine toplamda 60 ml olacak şekilde iyonize su eklendi.

Çalışmanın doğruluğu için kit açıklamasında yazıldığı gibi hasta ve kontrol gurubu serumları 1\100 oranında dilüsyon yapıldı.

**Tablo 5.** Arilesteraz reagent karışım oranları

Dilüsyonlu Serum	3 µl
Reagent 1	260 µl
Reagent 2	10 µl
Reagent 3	80 µl

3µl hasta serumu ve 260µl reagent 1 kiti karıştırılarak ölçüm petlerine koyulup 548nm de spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Bu ilk okuma (kör okuma).

Daha sonra 10µl reagent 1 ve 80µl reagent 2 eklenerek 3-4 dakikar vortexte karıştırılıp 700nm de spektrofotometrik ölçüm yapılarak son okuma değeri bulundu.

Son okuma-kör okuma=sonuç

Elde edilen sonucu kitin kalibrasyon değeri ile çarparak gerçek sonuçları elde ettik  
Sonuç × 1316

### **3.2.7. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde SPSS paket program kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ( $\bar{X} \pm SD$ ) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılıma uyanlarda Student T-testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon analizin yapılmış olup istatistiksel analizde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Araştırma grubu toplam 79 kişiden oluşmaktadır. Vaka grubu AKŞ ve OGTT tahlilleri sonucuna göre tanısı konmuş 39 gestasyonel diyabetli gebeler, kontrol grubu ise 40 gestasyonel diyabeti olmayan gebelerden oluşmaktadır.

**Tablo 6.** Vaka ve Kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

<b>Gruplar</b>	<b>Yaş</b> $\bar{X} \pm SD$	<b>P</b>
Vaka grubu (n=39)	34,94±9,24	<b>0,53</b>
Kontrol grubu (n=40)	31,64±4,91	

Tablo 6' da görüldüğü gibi gruplar arasında yaş açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Hastalar ve kontrol grubunun aynı yaş aralıklarında olmasında dikkat edilmiştir.

**Tablo 7.** Paraoksanaz ve Arilesteraz değerlerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

	<b>Vaka grubu <math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Kontrol grubu <math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>P</b>
<b>Paroksonaz</b>	25,56±10,63	55,81±34,39	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Arilesteraz</b>	2483,78±311,88	2350,92±235,42	<b>0,038**</b>

\* Mann-Whitney U Test

\*\* Student T-Test

Tablo 7'de görüldüğü gibi vaka ve kontrol gruplarında Paroksonaz ve Arilesteraz değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $P < 0,05$ ). Hasta grubunda ki paraoksonaz ve arilesteraz değerlerinin kontrol grubundaki değerlerden düşük olduğu istatistiksel hesaplamalar sonucunda kanıtlanmıştır. Mann-Whitney U Test ve Student T-Testi uygulanmıştır.

**Tablo 8.** Vaka ve kontrol gruplarının AKŞ değerleri.

Gruplar	AKŞ $\bar{x} \pm SD$	p
Vaka grubu (n=39)	114,13±28,91	<0,0001*
Kontrol gurubu (n=40)	77,51±7,81	

Vaka ve kontrol grubunda açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Kontrol grubunun AKŞ değerleri anlamlı olarak küçüktür. Gestasyonel diyabet tanısı için büyük önem taşıyan açlık kan şekeri değerinin >105 çıkması ile gebenin GDM olma ihtimalinin yüksek olduğu akıllara gelir.

**Tablo 9.** Vaka ve kontrol gruplarında OGTT 60 dk. ve 120 dk. Değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Vaka grubu $\bar{X} \pm SD$	Kontrol grubu $\bar{X} \pm SD$	P
OGTT 60.dk.	144,86±35,03	111,17±10,41	<0,0001
OGTT 120.dk.	164,63±40,46	130,25±7,53	<0,0001

Vaka ve kontrol gruplarının 60. ve 120. dakikadaki OGTT değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Vaka grubunda OGTT 60 ve OGTT 120. dakikalardaki değerleri anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha yüksek çıkmıştır.

#### 4.1. Korelasyon analizleri

**Tablo 10.** Vaka grubunun Paraoksonaz ile AKŞ, OGTT 60 dk. ve OGTT 120. dk. Korelasyonu

			AKŞ	OGTT60 dk	OGTT120 dk
Spearman' srho	paraoksonaz	CorrelationCoefficient	-,471 **	,093	-,164
		Sig. (2-tailed)	,003	,579	,325
		N	38	38	38

Vaka grubunda Paraoksonaz ile AKŞ arasında orta derecede negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur.(r= -0,473, p<0,003).

Vaka grubunda Paraoksonaz ile OGTT 60 dk. ve OGTT 120 dk. arasında

korelasyon bulunmamıştır

**Tablo 11.** Kontrol grubunun Paroksenaz ile AKŞ, OGTT 60. dk. ve OGTT 120 dk. Korelasyonu

			AKŞ	OGTT60 dk	OGTT120 dk
Spearman'srho	paraoksonaz	CorrelationCoefficient	,081	-,036	-,021
		Sig. (2-tailed)	,622	,826	,900
		N	39	39,	39

Kontrol grubunda Paraoksonaz ve AKŞ, OGTT 60.dk. ve OGTT 120.dk. arasında korelasyon bulunmamıştır

**Tablo 12.** Vaka grubunun Arilesteraz ile AKŞ, OGTT 60. dk. ve OGTT 120. dk. korelasyonu

			AKŞ	OGTT60 dk	OGTT120 dk
Spearman'srho	arilesteraz	CorrelationCoefficient	,261	,109	,129
		Sig. (2-tailed)	,114	,517	,441
		N	38	38	38

Vaka grubunda Arilesteraz ile OGTT 60 dk. ve OGTT 120 dk. arasında korelasyon bulunmamıştır

**Tablo 13.** Kontrol grubunun Arilesteraz ile AKŞ, OGTT 60 dk. ve OGTT 120 dk. Korelasyonu

			AKŞ	OGTT60 dk	OGTT120 dk
Spearman'srho	arilesteraz	CorrelationCoefficient	,161	,191	,144
		Sig. (2-tailed)	,329	,245	,381
		N	39	39	39

Kontrol grubunda Arilesteraz ile OGTT 60 dk. ve OGTT 120 dk. arasında korelasyon bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA SONUÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında sık karşılaşılan bir medikal durumdur. Gebelik esnasında ve sonrasında hem bebek, hem de anne için kısa ve uzun dönemli komplikasyonların riskinde artış ile ilişkilidir. Gestasyonel diyabet tanı ve tedavisinde uygulanacak yaklaşım ile ilgili olarak henüz uluslararası bir fikir birliğine varılmamıştır. Taramanın genel mi yoksa yüksek riskli grupta mı yapılması gerektiği, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve tarama testinin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. 2010 yılında Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği tarafından (IADPSG), Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışma verileri ışığında, gestasyonel diyabet için yeni tarama kriterleri önerilmiştir. Fakat, bu kriterlerin daha fazla sayıda kadıngestasyonel diyabet tanısı konulmasına ve tedavi masraflarında artışa neden olacağı kaygısı nedeniyle yaygın kullanıma girip girmemesi konusunda diyabet ve jinekoloji dernekleri arasında tartışmalar devam etmektedir.

Paraoksonaz HDL bağımlı bir esteraz olup. paraoksondaki organofosfat ester bağının hidrolizinden sorumludur. İn vitro ölçümler paraokson (paraoksonaz aktivitesi) ve fenilasetat (arilesteraz aktivitesi) substratları kullanılarak yapılmaktadır. Paraoksonaz ve arilesteraz iki ayrı enzim olarak algılansa da yapılan çalışmalar; insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enziminin, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip olduğunu bize göstermiş. Arilesteraz aktivitesi, paraoksonaz enzim miktarının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde oksidatif stres ile paraoksonaz düzeyi arasında karşılıklı ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Paraoksonaz enzim aktivitesinin diyabet, ailesel hiperkolesterolemi, miyokard enfarktüsü ve kronik renal bozukluklarda düştüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda üremik hastalarda Paraoksonaz aktivitesinin düştüğü tespit edilmiştir

Bu çalışmada gestasyonel diyabetli gebeler ve gestasyonel diyabeti olmayan gebeler arasında paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin aktivitesine bakılmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Vaka ve kontrol grubu arasında paraoksonaz enzimi ile arilesteraz enzimi anlamlı bir değişim bulunmuştur. Vaka grubundaki paraoksonaz ve arilesteraz kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. ( $p < 0,05$ ) Vaka grubunda paraoksonaz ile AKŞ arasında orta derecede negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur. ( $r = -0,473$ ,  $p < 0,003$ ). Vaka grubunda Paraoksonaz ile OGTT 60.dk. ve OGTT 120 dk. Arasında korelasyon bulunmamıştır. Vaka

ve kontrol gruplarının 60. ve 120. dakikadaki OGTT değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Vaka grubunda OGTT 60 ve OGTT 120. dakikalardaki değerleri anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha yüksek çıkmıştır.

Tablo 4’de görüldüğü gibi vaka ve kontrol gruplarında Paroksonaz ve Arilesteraz değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $P<0,05$ ). Hasta grubunda ki paraoksonaz ve arilesteraz değerlerinin kontrol grubundaki değerlerden düşük olduğu istatistiksel hesaplamalar sonucunda kanıtlanmıştır. Vaka ve kontrol grubunda açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel fark bulunmuştur. Kontrol grubunun AKŞ değerleri anlamlı olarak küçüktür. Gestasyonel diyabet tanısı için büyük önem taşıyan açlık kan şekeri değerinin  $>105$  çıkması ile gebenin GDM olma ihtimalinin yüksek olduğu akıllara gelir.

Çalışmanın sonucunda gestasyonel diyabetli gebelerdeki paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin düşük olması; gebelerde şeker yüklemesi gibi risk taşıyan testlere ek olarak GDM tanısında kullanılabilir bir test olabileceğini bize göstermiştir.

Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak artan reaktif oksijen türleri, oksidatif stresin ve aterosklerotik hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır. PON1 ve PON3 enzimleri HDL’nin yapısındaki antioksidan enzimlerdir. Paraoksonaz, LDL’yi oksidasyondan koruyup makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltarak, aterosklerozun gelişmesini engel olur. Tip 2 diyabetlilerde aterosklerotik riskin belirlenmesinde PON1’in HDL’den daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir. PON3 enzimi, PON1 kadar iyi bilinmemesine rağmen paraoksonaza benzer şekilde aterosklerozun engellenmesinde rol oynar. Taurin vücutta en fazla miktarda bulunan serbest aminoasittir ve vücuttaki temel kaynağı diyettir. Taurinin diyabetin önlenmesinde etkili olabileceğine dair klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır.

Özgün G ve ark. sıçanlarda deneysel diyabet elde dildikten sonra paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi çalışmışlardır. Çalışmalarında taurinin, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerini arttırıcı etkiye sahip olduğunu gösterdi. Taurin, diyabetin aterosklerotik komplikasyonlarının önlenmesinde yararlı olabileceklerini bulmuşlardır (63).

Hümeıra Öztürk ve ark. Diyabetli hastalarda PON ve AOPP (ileri protein oksidasyon ürünleri) çalışması yapmıştır. Çalışmalarında serum paraoksonaz enzimi aktivitesinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük olduğu tesbit edilmişlerdir. ( $p=0,042$ ) (71).

Mackness ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmalarını destekler şekilde diyabetik hastalardaki paraoksonaz değeri kontrole göre anlamlı şekilde düşük bulunmuş.

AOPP değerlerinin ise diyabetlilerde anlamlı biçimde yükseldiği bulundu ( $p=0,000$ ). Piwovar ve arkadaşlarının çalışmasında da AOPP düzeyi diyabetlilerde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Azalmış paraoksonaz aktivitesinin; azalmış özellikli aktivite (glikasyon veya dolaşımdaki bir inhibitör nedeniyle) ya da serum konsantrasyonun azalması sonucu meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (7).

Fidan Bilge ve ark. çalışmalarında paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin inme için önemli risk faktörü olup olmayacağıın araştırılması için ele alınmıştır. Bu amaçla çalışmaya alınan hemorajik ve iskemik inme tanısıyla yatırılan hastalarda paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada ile paraoksonazın LDL oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir ve kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu bir faktör olup olmayacağı tartışılmışlardır (22).

Suchocka ve ark. yaptığı bir çalışmada insan serum paraoksonazın; PON3 diye adlandırdığı bir etkiye sahip olduğunu, paraoksonu hidrolize etmeyip çok az arilesteraz aktivitesine sahip olduğunu ve laktonazları, özellikle de statinleri, substrat olarak kullanıp, LDL'yi oksidasyondan korumada paraoksonazdan daha güçlü olduğunu saptamışlardır (54).

Jakubowski yaptığı bir çalışmada paraoksonazın aynı zamanda homosistein tiyolaktonaz aktivitesine sahip olduğunu ve homosistein tiyolaktonu detoksifiye ederek aterosklerozun risk faktörü olan proteinlerin homosisteinilasyonunu engellediğini rapor etmiştir(33). Kerkeni ve ark. Yaptığı bir çalışmaya göre, paraoksonazın yalnızca paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesine sahip olmayıp aynı zamanda koroner arter hastalığı için başka önemli bir risk faktörü olan homosisteinimli hastalarda homosisteinden oluşan homosistein tiyolaktonu hidroliz ederek hücrelerdeki homosistein tiyolaktonun neden olduğu protein modifikasyonundan hücreleri ve özellikle endotel hücrelerini koruduğunu saptanmıştır. Dolayısıyla in vivo koşullarda paraoksonazın gerçek substratı hala bilinmemektedir. Paroksonaz ve arilesteraz aktiviteleri farklı araştırmacılar tarafından kontrol grubunda farklı bulunmuştur (34).

Mackness ve ark. Paraoksonaz aktivitesini 119,4 U/l Ayub ve ark. 221,50 U/l, Juretic ve ark. 251 U/l, Karakaya ve ark.321,29 U/l olarak bulmuşlardır. Bulunan normal değerlerin farklı oluşunun nedenleri; enzim aktivitesinin tayini için kullanılan metodun, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan ekstinksiyon katsayısının, kontrol grubunun yaşlarının, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin ve popülasyonların farklı olması gibi olabilir (30).

Abdulkadir Yıldırım ve ark. acil servise travma şikayeti ile gelen hastalarda serum



paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini çalışmışlardır. Çalışmalarının sonucuna göre, fiziksel travmalardan sonra hem bazal hem de NaCl ile uyarılan serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri azalmakta ve buna karşın serum MDA düzeyleri artış görülmüştür. Değişen paraoksonaz aktivitesi, travmalı hastalardaki artmış oksidatif stresin bir neticesi olabilir (31).

Demirdöğen ve ark. iskemik inme hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamsız bir şekilde düşük, HDL-kolesterol değerlerinin ise anlamlı bir şekilde düşük olduğunu saptanmıştır.

Hashim ve ark.29 kataraktı olan senil ve diyabetik hastalarda, serum PON1 ve ARE enzimleri karşılaştırmış, diyabeti olan katarakt ve nondiyabetik katarakt hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz enzim düzeyleri, diyabeti olmayan katarakt ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (32).

Diyabette paraoksonaz aktivitesinin azaldığı pek çok çalışmada görülmüştür. Aktivite üzerindeki etki muhtemelen genotipe bağlı değildir. Bununla birlikte PON155L'nin diyabetik retinopati ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve PON1192R en çok kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerle ilişkilidir. L55M polimorfizmi ise azalmış glukoz toleransı, pankreas hücre deformasyonu ve artmış insülin rezistansı ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Gestasyonel diyabette paraoksonazın azalma mekanizması tam bilinmemektedir. Ancak artmış glukoz konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Glikasyon PON'u inaktive edeceği görülmüştür.

Paraoksonaz ve arilesteraz enzimleri, lipid peroksidlerin oksidasyonunu önlediğinden dolayı antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadır. Azalmış paraoksonaz aktivitesinin; azalmış spesifik aktivite, glikolizasyon veya oksidatif stres arttığında dolaşıma salınan oksidasyon ürünlerinden birinin inhibisyonu sonucu ya da serum konsantrasyonun azalması sonucu meydana gelebileceği önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Paraoksonaz enzimi üzerine yapılan çalışmalar enzimin LDL ve HDL partiküllerinin oksidasyonunu önleyerek ve diğer mekanizmalarla aterosklerotik oluşumu engellediği veya yavaşlattığını göstermiştir. Bu çalışmalar, diyabetli hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz enziminin önemini ortaya çıkarmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. Erciyes Tıp Dergisi. 2004; 26(2):75-80.
2. Aldridge W N. An enzyme hydrolyzing diethyl p-nitro phenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. Biochem J. 1953; 53: 117- 124.
3. Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, et al. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase gene (PONI) expression. Am J Hum Genet. 2001; 68:1428- 1436.
4. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, et al. The separation of sheep and human serum "A"- esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. Comp Biochem Physiol B. 1985; 82: 675-677.
5. Mackness MI, Walker CH. Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. Biochem J. 1988; 250: 539- 545.
6. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991; 286:152-154.
7. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen. pharmac. 1998; 31(3): 329-336.
8. Çelik M, Gülcü F, Ozan G ve ark. Organik solventler ile çalışan işçilerde paraoksonaz I ve arilesteraz aktivite düzeyleri. Türk Biyokimya Dergisi. 2005; 30(2): 194- 199.
9. Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E ve ark. Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: paraoksonaz. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005; 36: 147-151.
10. Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 2004; 35: 78- 82.
11. Azarsız E, Sözmen EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. Türk Biyokimya Dergisi. 2000; 25(3) : 109 -119.
12. Gülcü F, Gürsü MF. Paraoksonaz ve arilesteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. Türk Biyokimya Dergisi. 2003; 28(2): 45-49.
13. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, et al. Human serum

Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2214-2225.

14. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7: 69-76.
15. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, et al. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol.* 1983; 62: 235-241.
16. Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, et al. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional and lifestyle factors in the general population. *Clin Chemistry.* 2003; 49: 1491-1497.
17. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 101: 2215-2257.74
18. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, et al. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology.* 2005; 69 : 541–550.
19. Deakin S, Leviev I, Gomarashi M, et al. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem.* 2002; 277: 4301-4308.
20. James R W, Deakin S P. The importance of HDLs for paraoxonase-1 secretion stability and activity. *Free radical biology.* 2004; 37:1986-1994.
21. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, et al. Assesment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis.* 2007; 191: 97 402.
22. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15: 399–404.
23. Mackness M, Mackness B. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: Is the gene or the protein more important? Serial review. (Eds. Aviram M, Davies JA). *Free Radical Biology.* 2004; 37:1317-1323.
24. La Du BN, Eckerson HW. The polymorphic paraoxonase/arylesterase isozymes of human serum. *Fed Proc.*1984; 43: 2338-2341.

25. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983; 35(2): 214-27.
26. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:473-480
27. Thomas C. Merlin: Unrecognized Anemia in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 26: 1164 – 1169,2003.
28. Tanyeri F.: Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi,* 7: 500 – 503 1996.
29. Karakaya A, Suzen S, Sardas S, et al. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics.* 1991; 1:58-61.
30. Juretic D, Tadjanovic M, Rekić B, et al. Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyzed Uremic Patients: Cohort Study. *Croatian Medical Journal.* 2001; 42(2): 146-150.
31. Selek Ş. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı teşhisi konulan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein enzimleri olan paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin ve lipid oksidabilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi. Şanlıurfa. 2006.
32. Jakubowski H. Calcium-dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase. *Biol Chem.* 2000; 275( 6): 3957-3962.
33. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, et al. Hyperhomocysteinemia paraoxonase activity and risk of coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2006; 39 (8): 821-825.
34. International diabetes federation Triennial report (1991-1994) and directory 1984-1994. IDF, 4 D Rue Washington 1050 Brussels Belgium.
35. Pickup JC., Williams G.:textbook of diabetes.2n edition, Blackwell science DLD, 1997.volume 1.
36. Warron JH., Rich SS., Krolewski AS.: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in diabetes mellitus Kahn CR Weir GC: Ed phyledelphia Lea Febiger 201-205, 1994.

37. Schiavon R, Turazzini M, De Fanti E, et al. PON1 activity and genotype in patients with arterial ischemic stroke and in healthy individuals. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116: 26-30.
38. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
39. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
40. Warron JH., Rich SS., Krolewski AS.: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in diabetes mellitus Kahn CR Weir GC: Ed phyledelphia Lea Febiger 201-205, 1994.
41. Olefsky JM.: Diabetes Mellitus in wyngoardan JB., Smith LH., Bennet JC., Cecil, Textbook of Medicine 19th ed WB. Saunders co. Volume 2p: 1298, 1992.
42. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
43. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218- 24
44. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
45. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. \*erapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;162:1-96
46. Coustan DR, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis[Cited 2014 September 12],available from: <http://www.uptodate.com>
47. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et

- al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:2012-2017
48. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:51– 63
  49. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575–1578
  50. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu-2013:27
  51. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia Report of a WHO/IDF Consultation © World Health Organization 2006
  52. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
  53. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical applications of research. *Ann Intern Med.* 2013;159:123-9
  54. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:54.
  55. M Modan, MI Harris and H Haklin Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples *Diabetes*, Vol 38, Issue 12 1630- 1635, Copyright © 1989 by American Diabetes Association
  56. The Diabetes and Complication Trial Research Group(1993). The effect of intensive treatment of diabetes. *Diabetologia* s: 945,2000.
  57. Yenigün M., Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle *Diabetes Mellitus* adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001,

İstanbul, s: 315.

58. Yenigün M.: Kardiyovasküler Diabet İ.Ü Basımevi ve film merkezi. İstanbul 126-128, 144-148, 1997..
59. Hatemi H.: Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri Diabetes Mellitusun (ed. H.Hatemi) Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 313-343, 1988. .
60. American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factor in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care*. 12: 573-579, 1989.
61. Gavrovskaia LK, Ryzhova OV, Safonova AF, Aleksandrova Iia, Saprionov NS. Effect of taurine and thiocitric acid on carbohydrate metabolism and the antioxidant system in rats with experimental diabetes. *Eksp Klin Farmakol*. 2008;71(3):34-5.
62. Tas S, Sarandol E, Ayvalik SZ, Serdar Z, Dirican M. Vanadyl sulfate, taurine, and combined vanadyl sulfate and taurine treatments in diabetic rats: effects on the oxidative and antioxidative systems. *Arch Med Res*. 2007;38(3):276-83.
63. Ozgun E, Ozgun GS, Gokmen SS, Eskioçak S, Sut N, Akıncı M, et al. Effect of lipoic acid on serum paraoxonase-1 and paraoxonase-3 protein levels and activities in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; doi: 10.1055/s-0042-101164.
64. P.N. Durrington, B. Mackness, M.I. Mackness Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:473-480
65. Deakin S., James R. W., Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* (2004) 107, 435-447
66. Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2004: 11, 412–419
67. Cao H. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. *J Lipid Res*. 1999.40;133- 139
68. Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 2004
69. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human

paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46: 1239-47.

70. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 187: 74-81.
71. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2957-62.
72. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-58.
73. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.
74. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S112-119
75. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.
76. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open* 2014;4:e005394
77. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013;36:1209-14.
78. Yogeve Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.



79. . Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:969-74.
80. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, MølstedPederson L, Homnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
81. Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S. Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J(Engl)* 2000;113:759-62
82. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab* 2010;36:617-27.
83. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:23.
84. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
85. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911-6.
86. Langer O. Obesity or diabetes: which is more hazardous to the health of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015:1-5.
87. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring. *Immunometabolism* 2013;1:1-9.
88. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, et al. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics* 2013;8:935-43.
89. Claesson R, Aberg A, Marsal K. Abnormal fetal growth is associated with gestational diabetes mellitus later in life: population-based register study. *Acta*

Obstet Gynecol Scand 2007;86:652-6.

90. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in firstdegree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.
91. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604
92. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-5.
93. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.Cca.2015.01.021>
94. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
95. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
96. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
97. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768.
98. Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Overview and commentary on first session. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl2):B58-9.
99. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl1):S4
100. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526- 8.

101. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2009;373:1773-9
102. Gundersen EP, Chiang V, Pletscher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000490
103. Yogeve Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.
104. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:969-74.
105. [https://www.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB\\_49\\_1\\_1\\_10.pdf](https://www.journalagent.com/sislietfaltip/pdfs/SETB_49_1_1_10.pdf)
106. <http://diabetcemiyeti.org/c/tip-1-diyabet-hastaligi>
107. <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-nedir>
108. <http://diabetcemiyeti.org/c/tip-2-diyabet-hastaligi>

## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Gebelikte 100 g glukoz ile OGTT yorumu. Kan glukoz düzeyleri (mg/dl) . . . . .	3
<b>Tablo 2.</b> Ada diyabet sınıflandırması . . . . .	5
<b>Tablo 3.</b> Fetal ve Maternal Etkileri . . . . .	10
<b>Tablo 4.</b> Paraoksonaz reagent karışım oranları. . . . .	31
<b>Tablo 5.</b> Arilesteraz reagent karışım oranları . . . . .	32
<b>Tablo 6.</b> Vaka ve Kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması. . . . .	33
<b>Tablo 7.</b> Paraoksanaz ve Arilesteraz değerlerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması. . . . .	33
<b>Tablo 8.</b> Vaka ve kontrol gruplarının AKŞ değerleri. . . . .	34
<b>Tablo 9.</b> Vaka ve kontrol gruplarında OGTT 60 dk. ve 120 dk. Değerlerinin karşılaştırılması. . . . .	34
<b>Tablo 10.</b> Vaka grubunun Paraoksonaz ile AKŞ, OGTT 60 dk. ve OGTT 120. dk. Korelasyonu. . . . .	34
<b>Tablo 11.</b> Kontrol grubunun Paroksenaz ile AKŞ, OGTT 60. dk. ve OGTT 120 dk. Korelasyonu . . . . .	35
<b>Tablo 12.</b> Vaka grubunun Arilesteraz ile AKŞ, OGTT 60. dk. ve OGTT 120. dk. korelasyonu . . . . .	35
<b>Tablo 13.</b> Kontrol grubunun Arilesteraz ile AKŞ, OGTT 60 dk. ve OGTT 120 dk. Korelasyonu . . . . .	35

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Pon1'in kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2. Pon1'in genetik polimorfizmleri.....	23
Şekil 3. Arilesteraz Reaksiyonu .....	25



## EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Raporu

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	Araştırmanın Başlığı	Gestasyonel Diyabetli Olan Gebelerde Paraoksimaz ve Adrenozaz Aktivitesi		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN		
	Başvuru Tarihi	06.02.2015		
	Protokol No	24		
<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Miyozom, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş; kan, idrar, doku, radyolojik görüntü ve benzeri materyalle yapılacak araştırmadır.			
<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Oturum No: 2015/05	Karar No: 07	Tarih: 23.02.2015	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplanmış kuralın öyküsü ay birliği ile <b>KABUL EDİLMİŞTİR.</b>			

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>BASKANIN UNYANI / ADI / SOYADI</b>		Prof. Dr. Gülhan ÖZDEMİR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilgili		Katılım	İmza	
Prof. Dr. Gülhan ÖZDEMİR Başkan	Genel Hastalıklar	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Dişhekimliği	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Erhan BÜLÜĞÜOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖRKE Üye	Nöroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Feriha ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Karim GÜL Üye	Endokrinoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Güneş KIRIÇCI Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Harun SAYAR Üye	Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nermin BERNGÜÇ Üye	Fizyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERHİ (VARSA)							

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Adı Soyadı** : Emine ARAZ  
**Uyruğu** : T.C  
**Doğum tarihi ve yeri** : 10/11/1990 ADANA  
**Medeni hali** : BEKAR  
**Telefon** : 05447878254  
**E-posta** : emine.arazz.ea@gmail.com

### Eğitim

#### Derece Eğitim Birimi Mezuniyet

**Yüksek Lisans** : KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya 2019  
**Lisans** : Osmaniye Korkut Ata Üni./Fen Edebiyat Fakültesi-Biyoloji  
Bölümü 2013  
**Lise** : Adana Yüreğir Sunar Nuri Çomu Lisesi 2009

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-Halen	KSÜ Tıp Fakültesi	Biyolog

### Yabancı Diller

İngilizce